

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2002-543863  
(P2002-543863A)

(43) 公表日 平成14年12月24日 (2002. 12. 24)

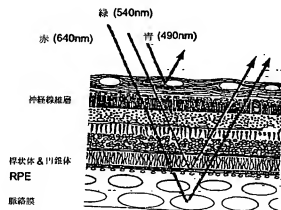
(51) IntCl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テラード (参考)
A 61 B 3/14		A 61 B 3/14	A 2 G 0 4 3
	3/12		Z 2 G 0 5 9
G 01 N 21/27		G 01 N 21/27	B
	21/27	21/33	
	21/33	21/35	Z
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全152頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-616689(P2000-616689)	(71) 出願人	アブライド スペクトラル イメージング リミテッド
(86) (22) 出願日	平成12年5月3日 (2000. 5. 3)		イスラエル国10551 ミグダル ハエメッ ク、ピー. オー. ボックス 101
(85) 翻訳文提出日	平成13年11月7日 (2001. 11. 7)	(72) 発明者	ジル. タミル
(86) 国際出願番号	PCT/IL00/00255		イスラエル, 38930 ミュチャド, キ ブツ キヴアット ハイム (番地なし)
(87) 国際公開番号	WO00/67635	(72) 発明者	カピバ, ダリオ
(87) 国際公開日	平成12年11月16日 (2000. 11. 16)		イスラエル, 23840 ティムラト, ハ プロシュ ストリート 7
(31) 優先権主張番号	129842	(74) 代理人	弁理士 安達 光雄 (外2名)
(32) 優先日	平成11年5月7日 (1999. 5. 7)		
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)		
(31) 優先権主張番号	09/307, 569		
(32) 優先日	平成11年5月10日 (1999. 5. 10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼の分光的生物画像化

(57) 【要約】

目組織の病理学的、生理学的、代謝的および健康に関連する分光的特徴を増強するための分光的生物画像化方法であって、(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的生物画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；および(c) 前記画素のそれぞれに、色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それにより、前記眼組織の分光的特徴が増強された画像を得る工程を含む方法。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 眼組織の分光的特徴を増強するための分光的生物画像化方法

であって、

(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供  
する工程；

(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的生物  
画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得  
る工程；および

(c) 前記画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、  
それにより、前記眼組織の分光的特徴が増強された画像を得る工程  
を含む方法。

【請求項2】 前記分光的生物画像化装置は、フィルター型分光的生物画像化装置、  
モノクロメーター型分光的生物画像化装置および干渉計型分光的生物画像化装置からなる  
群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 工程(b)が、

(i) 平行化光学系を使用して前記眼の全画素から同時に入射光を集めること；

(i i) 前記平行化入射光を、多数のエLEMENTを有する干渉計システムに通し  
、その結果、前記光を、前記干渉計の内部を異なる方向に移動する2つの干渉性  
ビームに最初に分割し、その後、前記2つの干渉性ビームを再度一緒にして互い  
に干渉させて、出力光ビームを形成すること；

(i i i) 前記出力光ビームを、検出器ELEMENTの二次元アレイを有する検出  
器に前記出力光ビームを収束させる収束光学システムに通すこと；

(i v) 前記干渉計システムの前記ELEMENTの1つまたは2つ以上を回転また  
は並進させ、その結果、前記干渉計システムにより生じた前記2つの干渉性ビー  
ム間の光路差を前記画素のすべてについて同時に走査すること；および

(v) 記録デバイスを使用して前記検出器ELEMENTのそれぞれのシグナルを時  
間の関数として記録して、データのスペクトルキューブを得ること  
を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記光学デバイスは、眼底カメラおよび眼底鏡からなる群か

ら選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 光の前記スペクトルは、前記眼組織からの反射光、前記眼組織からの散乱光、および前記眼組織からの放射光からなる群から選択される光を表す、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 前記眼組織からの前記放射光は、投与プローブの蛍光、投与プローブにより誘導された蛍光、および自己の蛍光からなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 前記眼組織を照らすために使用される前記光は、干渉性光、白色光、フィルター処理光、紫外光、赤外光、および波長範囲が小さい光からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】 前記二次元アレイは、ビデオ速度CCD、冷却された高ダイナミックレンジCCD、増感CCDおよび時間ゲート型増感CCDからなる群から選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項9】 前記眼組織は、眼網膜、網膜血管、視神経円板、眼杯、黄斑、中心窩、角膜、虹彩、水晶体、神経線維層、脈絡膜、脈絡膜層、脈絡膜血管、色素上皮およびブルー膜からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 前記眼組織は血管を含み、前記方法は前記血管に沿ったヘモグロビンの酸素化レベルを検出してマッピングするための方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項11】 工程(c)は、所定の波長範囲を使用する赤-緑-青の着色像をコンピューター処理する数学的アルゴリズムを使用して行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項12】 前記分光的特徴、およびその結果として、前記着色は、ヘモグロビン、種々のチトクローム、種々のオキシダーゼ、種々のレダクターゼ、種々のフラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸、コラーゲン、エラスチン、キサントフィルおよびメラニンからなる群から選択される物質によって影響を受ける、請求項1に記載の方法。

【請求項13】 前記眼組織の分光的特徴を増強することには、動脈の増強

、静脈の増強、ヘモグロビン濃度の増強、ヘモグロビン酸素飽和レベルの増強、メラノーマ病巣の増強、および血管腫瘍病巣の増強からなる群から選択される増強が含まれる、請求項1に記載の方法。

【請求項14】 前記眼組織の運動に対する空間情報および分光情報を空間位置決め法および分光的補正法によって補正する工程をさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項15】 患者の眼組織の分光的特徴を増強する工程を含む患者の医学的狀態を評価する方法であって、

(a) 分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供すること；

(b) 虹彩を介して患者の前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光スペクトルを得ること；

(c) 前記画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それによって、前記眼組織の分光的特徴が増強された像を得ること；および

(d) 前記像を使用して、患者の医学的狀態を評価することによる方法。

【請求項16】 前記医学的狀態は、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、黄斑変性、CMVの眼感染、メラノーマ病巣、血管腫瘍病巣、網膜炎、脈絡膜虚血、急性局形脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、ならびに角膜および虹彩における問題からなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 眼組織を表す像を表示するための装置であって、前記像内の各画素に、色または強度を像が得られる組織エレメントの分光的特徴に従って割り当て、それによって前記眼組織の分光的特徴を増強し、かつ

(a) 分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；  
(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および  
(c) 前記像を表示するための画像表示デバイス

を含み、

前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各

画素に対する光のスペクトルを得ること；そしてさらに前記画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それにより前記眼組織の分光的特徴が増強された像を提供することによって像が実現される装置。

【請求項18】 眼組織の所定領域のスペクトルを得るための分光的生物画像化方法であって、

(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；

(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的生物画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；および

(c) 前記領域に関連するスペクトルを表示する工程を含む方法。

【請求項19】 眼組織の分光的特徴を増強するための分光的生物画像化方法であって、

(a) 高処理能分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；

(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的生物画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；および

(c) 前記画素のそれぞれに色または強度を所定の分光範囲におけるその分光的特徴に従って割り当て、それによって前記眼組織の分光的特徴が増強された像を得る工程を含む方法。

【請求項20】 前記分光的生物画像化装置は、広域フィルター型分光的生物画像化装置、デコレレーション (decorrelation) 整合フィルター型分光的生物画像化装置、連続単色照明型分光的生物画像化装置および干渉計型分光的生物画像化装置からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】 工程(b)が、

(i) 平行化光学系を使用して前記眼の全画素から同時に入射光を集めること；

(i i) 前記平行化入射光を、多数のエLEMENTを有する干渉計システムに通し、その結果、前記光を、前記干渉計の内部を異なる方向に移動する2つの干渉性ビームに最初に分割し、その後、前記2つの干渉性ビームを再度一緒にして互いに干渉させて、出力光ビームを形成すること；

(i i i) 前記出力光ビームを、検出器ELEMENTの二次元アレイを有する検出器に前記出力光ビームを収束させる収束光学システムに通すこと；

(i v) 前記干渉計システムの前記ELEMENTの1つまたは2つ以上を回転または並進させ、その結果、前記干渉計システムにより生じた前記2つの干渉性ビーム間の光路差を前記画素のすべてについて同時に走査すること；および

(v) 記録デバイスを使用して前記検出器ELEMENTのそれぞれのシグナルを時間の間数として記録して、データのスペクトルキューブを得ることを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】 前記光学デバイスは、眼底カメラまたは眼底鏡からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項23】 光の前記スペクトルは、前記眼組織からの反射光、前記眼組織からの散乱光、および前記眼組織からの放射光からなる群から選択される光を表す、請求項19に記載の方法。

【請求項24】 前記眼組織からの前記放射光は、投与プローブの蛍光、投与プローブにより誘導された蛍光、および自己の蛍光からなる群から選択される、請求項23に記載の方法。

【請求項25】 前記眼組織を照らすために使用される前記光は、干渉性光、白色光、フィルター処理光、紫外光、および波長範囲が小さい光からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項26】 前記二次元アレイは、ビデオ速度CCD、冷却された高ダイナミックレンジCCD、増感CCDおよび時間ゲート型増感CCDからなる群から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項27】 前記眼組織は、眼網膜、網膜血管、視神経円板、眼杯、黄斑、中心窩、角膜、虹彩、水晶体、神経線維層、脈絡膜、脈絡膜層、脈絡膜血管、色素上皮およびブルーフ膜からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

法。

【請求項28】 前記眼組織は血管を含み、前記方法は前記血管に沿ったヘモグロビンの酸素化レベルを検出してマッピングするための方法である、請求項19に記載の方法。

【請求項29】 工程(c)は、所定の波長範囲を使用する赤-緑-青の着色像をコンピュータ処理する数学的アルゴリズムを使用して行われる、請求項19に記載の方法。

【請求項30】 工程(c)は、所定の波長範囲を使用するグレースケール像をコンピュータ処理する数学的アルゴリズムを使用して行われる、請求項19に記載の方法。

【請求項31】 前記分光的特徴、およびその結果として、前記着色は、ヘモグロビン、種々のチトクローム、種々のオキシダーゼ、種々のレダクターゼ、種々のフラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、コラーゲン、エラスチン、キサントフィルおよびメラニンからなる群から選択される物質によって影響を受ける、請求項19に記載の方法。

【請求項32】 前記眼組織の分光的特徴を増強することには、動脈の増強、静脈の増強、ヘモグロビン濃度の増強、ヘモグロビン酸素飽和レベルの増強、メラノーマ病巣の増強、および血管腫の増強からなる群から選択される増強が含まれる、請求項19に記載の方法。

【請求項33】 前記眼組織の運動に対する空間情報および分光情報を空間位置決め法および分光的補正法によって補正する工程をさらに含む、請求項21に記載の方法。

【請求項34】 患者の医学的状態を評価する方法であって、患者の眼組織の分光的特徴を増強する工程を含み、

(a) 高処理能分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供すること；

(b) 虹彩を介して患者の前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光スペクトル

を得ること；

(c) 前記画素のそれぞれに色または強度を所定の分光範囲におけるその分光的特徴に従って割り当て、それによって、前記眼組織の分光的特徴が増強された像を得ること；および

(d) 前記像を使用して、患者の医学的状态を評価することによる方法。

【請求項35】 前記医学的状态は、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、黄斑変性、CMVの眼感染、網膜炎、脈絡膜虚血、急性扇形脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、ならびに角膜および虹彩における問題からなる群から選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項36】 眼組織を表す像を表示するための装置であって、前記像の各画素に、色または強度を像が得られる組織エレメントの分光的特徴に従って割り当て、それによって前記眼組織の分光的特徴を増強し、かつ

- (a) 分光の画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；
- (b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および
- (c) 前記像を表示するための画像表示デバイス

を含み、

前記光学デバイスおよび分光の画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得て、さらに前記画素のそれぞれに色または強度を所定の分光範囲におけるその分光的特徴に従って割り当て、それにより前記眼組織の分光的特徴が増強された像を提供することによって像が実現される装置。

【請求項37】 それぞれが異なる分光的特徴である少なくとも2つの眼組織の分光的特徴を増強するための分光的生物画像化方法であって、

- (a) 分光の画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；
- (b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光の画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；
- (c) 前記少なくとも2つの眼組織のそれぞれの異なる分光的特徴を強調する分



光範囲を選択する工程；および

(d) 前記少なくとも2つの眼組織の異なる分光的特徴が増強された像を作製する工程

を含む方法。

【請求項38】 眼組織の血管を増強するための分光的生物画像化方法であって、

(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；

(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的生物画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；

(c) 血管の分光的特徴を強調するアルゴリズムを用いる工程；および

(d) 血管が増強された像を作製する工程

を含む方法。

【請求項39】 血管がそれに特異的な分光的特徴に従った色または強度によって増強されている眼組織を表す像を表示するための装置であって、

(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；

(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および

(c) 前記像を表示するための画像表示デバイス

を含み、

前記光学デバイスおよび分光的生物画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ることによって、そしてさらに前記画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それにより前記眼組織の血管の分光的特徴を増強することによって像が実現される装置。

【請求項40】 少なくとも2つの層を含み、前記少なくとも2つの層のそれぞれが異なる分光的特性を有する対象物の層の第1の部分の分光的特徴を抽出するための分光的生物画像化方法であって、

(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている光学デバイスを提供する工程；

(b) 対象物を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって対象物を調べて、対象物の各画素に対する光の連続スペクトルを得る工程；

(c) 前記第1の部分が同定できる対象物の分光像を作製するために、対象物の各画素の光の前記連続スペクトルを使用する工程；

(d) 前記分光像において、前記層の前記第1の部分と、前記第1の部分に隣接している第2の部分とを同定する工程；および

(e) 前記第2の部分の分光的特性を明らかにして、前記第1の部分の分光的特徴を抽出する工程を含む方法。

【請求項41】 前記対象物は眼底であり、前記少なくとも2つの層は網膜層および脈絡膜層を含み、前記第1の部分は、網膜血管および脈絡膜血管からなる群から選択される選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項42】 前記分光的特徴は前記第1の部分の酸素化状態を示す、請求項40に記載の方法。

【請求項43】 前記分光的特徴は前記第1の部分の酸素化状態を示す、請求項41に記載の方法。

【請求項44】 前記第1の部分に関連した前記分光像に前記第1の部分の前記酸素化状態を示す印を付ける工程をさらに含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】 前記印は数値である、請求項44に記載の方法。

【請求項46】 前記第1の部分の分光的特徴を抽出する前記工程は、多数の前記画素を平均化することを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項47】 前記分光的画像化装置は、フィルター型分光的画像化装置、モノクロメーター型分光的画像化装置および干渉計型分光的画像化装置からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項48】 工程(b)が、

(i) 平行化光学系を使用して前記対象体の全画素から同時に入射光を集めること；

(ii) 前記平行化入射光を、多数のエレメントを有する干渉計システムに通し、その結果、前記光を、前記干渉計の内部を異なる方向に移動する2つの干渉性

ビームに最初に分割し、その後、前記2つの干渉性ビームを再度一緒にして互いに干渉させて、出力光ビームを形成すること；

(i i i) 前記出力光ビームを、検出器エレメントの二次元アレイを有する検出器に前記出力光ビームを収束させる収束光学システムに通すこと；

(i v) 前記干渉計システムの前記エレメントの1つまたは2つ以上を回転または並進させ、その結果、前記干渉計システムにより生じた前記2つの干渉性ビーム間の光路差を前記画素のすべてについて同時に走査すること；および

(v) 記録デバイスを使用して前記検出器エレメントのそれぞれのシグナルを時間の関数として記録して、データのスペクトルキューブを得ることを含む、請求項47に記載の方法。

【請求項49】 前記光学デバイスは、眼底カメラおよび眼底鏡からなる群から選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項50】 光の前記連続スペクトルは、対象物からの反射光および対象物からの散乱光からなる群から選択される光を表す、請求項40に記載の方法。

【請求項51】 前記対象物を照らすために使用される前記光は、干渉性光、白色光、フィルター処理光、紫外光、および波長範囲が小さい光からなる群から選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項52】 前記二次元アレイは、ビデオ速度CCD、冷却された高ダイナミックレンジCCD、増感CCDおよび時間ゲート型増感CCDからなる群から選択される、請求項48に記載の方法。

【請求項53】 前記眼組織の運動に対する空間情報および分光情報を空間位置決め法および分光的補正法によって補正する工程をさらに含む、請求項48に記載の方法。

【請求項54】 患者の医学的狀態を評価する方法であって、  
眼の網膜または脈絡膜の網膜血管または脈絡膜血管の分光的特徴を抽出する工程を含む、

(a) 分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供すること；

(b) 眼を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼を調べて、眼の各画素に対する光の連続スペクトルを得ること；

(c) 網膜血管または脈絡膜血管が同定できる眼の分光像を製作するために、眼の各画素の光の前記連続スペクトルを使用すること；

(d) 前記分光像において、前記網膜血管または脈絡膜血管と、前記網膜血管または脈絡膜血管に隣接している組織とを同定すること；

(e) 前記組織の分光的特徴を明らかにして、前記網膜血管または脈絡膜血管の分光的特徴を抽出すること；および

(f) 前記分光的特徴を使用して、患者の医学的状态を評価すること  
による方法。

【請求項5】 前記医学的状态は、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、黄斑変性、CMVの眼感染、メラノーマ病巣、血管腫病巣、網膜炎、脈絡膜虚血、急性扇形脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、ならびに角膜および虹彩における問題からなる群から選択される、請求項54に記載の方法。

【請求項56】 眼組織を表す像、およびそれにおけるその少なくとも1つの血管の酸素化状態の印を表示するための装置であって、

(a) 分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；

(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および

(c) 前記像を表示するための画像表示デバイス

を含み、

前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ることによって、前記画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それによって、前記眼組織の分光的特徴が増強された像を提供することによって、そしてさらに、前記少なくとも1つの血管に関連して、その酸素化状態に印を付けることによって像が実現される装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の分野および背景

本発明は、一般には分光的画像化に関し、より詳細には、光の反射、散乱および放射を使用して、大きな空間分解能および分光分解能で、眼疾患を非侵襲的に早期に検出および診断するために、そして細胞および組織の自然の構成物、構造およびオルガネラの空間的な組織化、分布および定量化、ならびに組織の活力、組織の代謝、組織の生存性などを検出するために使用され得る眼の分光的生物画像化に関する。

## 【0002】

分光計は、光を受け入れ、その光をその成分波長に分離（分散）して、その波長の関数としての光の強度であるスペクトルを測定するために設計された装置である。画像化分光計（これはまた、下記においては分光的画像化装置と呼ばれている）は、ある状況からの入射光を集めて、その画像またはピクチャエレメントのそれぞれの（部分的または全体的な）スペクトルを測定する分光計である。

## 【0003】

分光法は、化学的構成体の分光的特徴に基づいて材料およびプロセスを特徴付けるために科学および産業界において何十年間にわたって使用されているよく知られた分析ツールである。分光法の物理的基礎は光と物体との相互作用である。従来、分光法は、サンプルからの放射光、透過光、散乱光または反射光の強度を大きな分光分解能で波長の関数として測定しているが、空間的情報を何ら伴っていない。

## 【0004】

一方、分光的画像化は、高分解能分光法と高分解能画像化（すなわち、空間的情報）との組合せである。眼に関してこれまでに記載された最も詳細な研究は、空間分解能が大きい情報を得ることに関するが、これは、例えば、空間分解能が大きい画像化が1つまたは数個の異なる帯域フィルターを用いて行われた場合には限られた分光情報をもたらすだけであり〔例えば、Patrick J. SaineおよびMarshall E. Tyler, Ophthalmic

Photography (網膜撮影法、血管造影法および電子の画像化の教本)、Butterworth-Heinemann (著作権)、1997年、ISBN 0-7506-9793-8、72頁を参照のこと]、あるいは大きな分光分解能 (例えば、完全なスペクトル) を得ることに關しているが、空間分解能は眼の少数の地点に限られているか、またはサンプル全体で平均化されている [例えば、Delori F. C.、Pflibsen K. P.、「ヒト眼底の分光の反射率」、Applied Optics、第28巻、1061頁~1077頁、1989年を参照のこと]。

#### 【0005】

概念的には、分光の画像化システムは、(i) 測定システムおよび(ii) 分析ソフトウェアからなる。測定システムは、測定から所望する結果を抽出するために最も適した校正手段だけでなく、光学系、エレクトロニクス系、照明源などのすべてを含む。分析ソフトウェアは、意味のある方法で重要な結果を分析および表示するために必要なソフトウェアおよび数学的アルゴリズムのすべてを含む。

#### 【0006】

分光の画像化は、特徴的な分光の吸収特質を同定することによって地球および他の惑星の研究において重要な洞察をもたらす遠隔探査の分野で何十年間にわたって使用されている。しかし、遠隔探査用の分光の画像化システム (例えば、ランドサット、AVIRIS) は高価格であり、そのサイズおよび構成のために、その使用は空中適用および衛星搭載適用に限られている [MaymonおよびNeck (1988)、SPIE 議事録—遠隔探査に関するセンサー、放射測定およびデータ処理における最近の進歩、924、10頁~22頁; Dozier (1988)、SPIE 議事録—遠隔探査に関するセンサー、放射測定およびデータ処理における最近の進歩、924、23頁~30頁を参照のこと]。

#### 【0007】

下記の3つの基本的なタイプの分光分散法が分光的生物画像化システムについて考慮される: (i) 分光回折格子およびまたは分光プリズム、(ii) 分光フィルター、および(iii) 干渉法的な分光法。

#### 【0008】

例えば、DILORシステム [Valisa他 (1995年9月)、SPIE Conference European Medical Optics Week, BIOS Europe '95 (バルセロナ、スペイン) での発表を参照のこと] などのスリット型画像化分光計としても知られている回折格子／プリズム (すなわち、モノクロメーター) に基づくシステムでは、1軸のみのCCD (電荷結合デバイス) アレイ検出器 (空間軸) により、実像データが得られているが、別の (分光的な) 軸が、波長の関数として回折格子によって分散された光の強度をサンプリングするために使用されている。このシステムは、任意の特定時間における視野をある画素ラインに制限する第1の焦点面にスリットをも有している。従って、全体的な像は、ライン走査として文献には知られている方法でCCDの分光軸に平行な方向で回折格子または入射ビームを走査した後で得ることができるだけである。全体の測定が完了する前に二次元像を見ることができないことは、測定の前に視野内から目的とする所望領域を選ぶことを不可能にし、かつ／またはシステムの焦点、露出時間などを最適化することを不可能にする。回折格子に基づく分光的画像化装置は、地表の上空を飛行する飛行機 (または衛星) により自然のライン走査機構がシステムに提供されるために、遠隔探査適用に関する使用では一般的である。

#### [0009]

スリット型画像化分光計は、1つのフレームに属する画素の大部分が任意の特定時間において測定されないで、装置の前方光学系によって入射光がそのすべてから実際に集められるとしても、大きな欠点を有していることにさらに注意しなければならない。その結果は、比較的大きな測定時間が、特定のシグナル対ノイズ比を有する必要な情報を得るために必要となるか、あるいはシグナル対ノイズ比 (感度) が、与えられた測定時間について実質的に低下するということである。さらに、スリット型分光的画像化装置は、状況全体について必要な情報を得るためにライン走査を必要とし、これにより、誤りがそうして得られた結果に持ち込まれることがある。

#### [0010]

フィルター型分光的分散法は、不連続フィルターおよび波長整調 (チューナブ

ル) フィルターにさらに分類され得る。これらのタイプの画像化分光計において、分光像は、連続した狭域フィルターを光路内に挿入することにより一度に異なる波長で同時に状況のすべての画素に対する放射線をフィルター処理することによって、あるいはAOTFまたはLCTF(下記参照)を使用して複数の帯域を電子的に走査することによって組み立てられる。

#### 【0011】

上記のように回折格子を備え、同時にフィルター型分光分散法を使用するスリット型画像化分光計と同様に、放射線の大部分は任意の特定時間において拒絶される。実際には、測定される瞬間的な波長以外の光子はすべて拒絶され、CCDに到達しないので、特定の波長で全体像を測定することは可能である。

#### 【0012】

音響光学整調フィルター(AOTF)および液晶整調フィルター(LCTF)などの整調フィルターは、可動部品を有しておらず、それらが作動するデバイスの分光範囲内において任意の特定波長に同調させることができる。分光的画像化のための分散法として整調フィルターを使用することの1つの利点は、その自由な波長選択である；すなわち、機械的なフィルター盤を使用することなく任意の所望の配列で、多数の波長で像の強度を測定することができる。しかし、AOTFおよびLCTFは下記の欠点を有する：(i) 限定された分光範囲(典型的には、 $\lambda_{\max} = 2\lambda_{\min}$ )、この分光範囲に含まれない他の放射線はすべて阻止しなければならない；(ii) 温度感受性、(iii) 良好でない伝搬、(iv) 偏光感受性、および(v) AOTFの場合、波長走査時に像を移動させる作用。

#### 【0013】

フィルター型システムおよび整調フィルター型システムのこれらのタイプはすべて、分光分解能におけるそれらの限界、低い感度、そしてデータの解釈および表示を行うための使用が簡単で洗練されたソフトウェアアルゴリズムがないことのために、すべての適用に対する分光的画像化において、長い間、問題なく広範囲には使用されていない。

#### 【0014】



本発明の発明者らは、眼に適用される高分解能画像化と組み合わせた高分解能分光法を記載する文献を見出していない。

【0015】

上記の点で優れている画像の分光分析を行うための方法および装置が、米国特許第5,539,517号および同第5,835,214号(Cabib他)に開示された(これらは、本明細書中に全体が示されているかのように組み込まれる)。その目的は、従来のスリット型またはフィルター型の画像化分光計と比較して、必要とされるフレーム時間を実質的に少なくするために、かつ/またはシングル対ノイズ比を実質的に増大させるために、像の集められた入射光から得られるすべての情報をより良好に利用し、そしてライン走査を含まない画像の分光分析を行うための方法および装置を提供することである。

【0016】

本発明により、状況からの入射光を集め、各画素から放射される光の分光強度の線形結合からなる所定の集合に対応する変調された光を出力する干渉計に光を通し、干渉計からの出力光を検出器アレイ上に収束させ、すべての画素について干渉計内で生じた光路差(OPD)を独立のおよび同時に走査して、検出器アレイの出力(別々にすべての画素の干渉像)を処理して、その各画素の分光強度を決定することによって、その各画素の分光強度を決定するために状況の光学画像を分析する方法が提供される。

【0017】

この方法は、干渉像を組み立てるために、OPDが、干渉計全体、干渉計内のエレメントまたは入射放射線の入射角を動かすことによって変化させられる様々なタイプの干渉計を用いることによって実施することができる。これらの場合のすべてにおいて、スキャナーが1回の走査を完了したとき、――。

【0018】

上記の特性に従った装置は、上記のような干渉計を用いることによって従来のスリット型画像化分光計およびフィルター型画像化分光計と異なり、従って、集められるエネルギーが開口部またはスリットによって制限されず、あるいは入射波長が狭域干渉フィルターまたは整調フィルターによって制限されず、それによ

って、システムの全体的な処理能が実質的に増大させられる。

#### 【0019】

従って、干渉計に基づく装置は、分析される状況の入射光から利用できるすべての情報をより良好に利用し、それによって、測定時間を実質的に少なくし、かつ/またはシグナル対ノイズ比（すなわち、感度）を実質的に増大させる。

#### 【0020】

例えば、John B. Wellman (1987)、地球および惑星の遠隔探査に必要な画像化分光計、SPIE 議事録、第750巻、140頁に記載された「ウイスクブルーム (whisk broom)」の設計を考える。 $n$ を楕円アレイにおける検出器の数とし、 $m \times m$ をフレームの画素数とし、 $T$ をフレーム時間とする。アレイの全検出器について総和される1つのフレームにおける各画素に対して費やされる総時間は、 $nT/m^2$ である。米国特許第5,539,517号に記載される発明に従った方法において、同じサイズのアレイおよび同じフレーム速度を使用することによって、特定の画素に対する全検出器について総和されるときに費やされる総時間は同じになり、 $nT/m^2$ である。

#### 【0021】

しかし、従来の回折格子法では、任意の特定時間において検出器毎によって認められるエネルギーは、波長分解能が範囲の $1/n$ であるために全体の $1/n$ の程度であるが、米国特許第5,539,517号に記載される発明に従った方法では、エネルギーは、その変調関数が、大きなOPD範囲にわたるその平均が50%である振動関数（例えば、正弦波型関数（マイケルソン）、またはファブリー・ペローの場合の低フィネスエアリー関数などの類似した周期関数）であるので単位程度である。干渉法の教本 [例えば、Chamberlain (1979)、干渉分光法の原理、John Wiley and Sons、16頁〜18頁および263頁を参照のこと] に記載される Fellgett 利得（または多重利得）の標準的な処理に基づいて、本発明によるデバイスが、ノイズレベルがシグナルに関係しないノイズ範囲（システムノイズまたはバックグラウンドノイズに限定される状況）の場合には $n^{0.5}$ 倍改善され、そして限界がシグナル光子ノイズのためである場合の狭いピークの波長において、分光範囲内の平均シ

ゲナルに対する特定波長でのシグナルの比の平方根だけ改善される測定のシグナル対ノイズ比を有することを示すことができる。

#### 【0022】

従って、米国特許第5,539,517号に記載される発明により、必要とされるOPDのすべてが、スペクトルを再構築するために必要とされるすべての情報を得るために状況の全面素について同時に走査され、その結果、情報が、画像化情報とともに同時に集められる。

#### 【0023】

分光的生物画像化システムは、像内におけるその空間的な分布および組織化が注目される化学的な構成物の間に明瞭な分光差が存在するすべての適用において潜在的に有用である。測定は、米国特許第5,539,517号に記載されるシステムに取り付けられた、事実上、すべての光学システム、例えば、直立型顕微鏡または倒立型顕微鏡、蛍光顕微鏡、接写レンズ、内視鏡または眼底カメラを使用して行うことができる。さらに、任意の標準的な実験法を使用することができる。これには、光透過（明視野および暗視野）、投与プローブの自己蛍光または蛍光、光の透過、散乱および反射が含まれる。

#### 【0024】

蛍光測定は、放射スペクトルがシステム感度の分光範囲に含まれる場合には、任意の標準的なフィルターキューブ（これは、バリアフィルター、励起フィルターおよび二色性フィルターからなる）を用いて、あるいは特別な適用に対する任意の特別仕様のフィルターキューブを用いて行うことができる。

#### 【0025】

分光的な生物画像化はまた、暗視野および位相差などの任意の標準的な空間フィルター処理法と組み合わせて使用することができ、そして偏光光学顕微鏡を組み合わせて使用することさえできる。分光情報に対する作用は、そのような方法を使用したときには、当然のことではあるが、測定された分光画像を正しく解釈するために理解しなければならない。

#### 【0026】

眼底からの可視光の反射が、研究のために、そして眼科医による日常的な眼鏡

査のために長年にわたって使用されている。それはまた、カメラフィルムにおける像およびコンピューターメモリーにおけるデジタル画像としての両方で、疾患および処置を追跡するために患者の眠状態を記録するための基礎である。

【0027】

これに対して、眼底の異なる領域からの光反射の分光的依存性は、研究の問題に分類されているだけである。この事実に対する理由は、(i) ヒトの脳によって像が容易に解釈され、比較され、そして記憶されるために、像は、ヒトに情報を提供する非常に直接的な手段である；(ii) 分光データは、あまり直接的ではなく、直ちに理解することができず、そして有用であるためには、分光データは、それらを問題としている組織の生物生理学的性質に関連させる前に、通常、数段階の数学的处理を経なければならない；そして(iii) 研究または臨床的状況について使用が容易であり、迅速であり、かつ信頼できる、眼底からの分光データを集めて分析するために利用できる手頃な装置がこれまで存在していないからである。

【0028】

その結果、現在、多くの領域、特に眼科学における分光情報の使用は、画像化技術よりも甚だ遅れている。

【0029】

最近、Applied Spectral Imaging Ltd. (Migdal Haemek, イスラエル) がSPECTRACUBE技術を開発した。このSPECTRACUBE技術は、干渉計型分光的画像化装置に基づいており、そのため、分光法および画像化が組み合わせられ、両者の長所が使用されている。これは、像の全画素から同時に分光データを集め、その結果、適切な処理を行った後に、調べている対象物の（その生物生理学的性質に関連した）重要な化学的組成をマッピングして、画像化することができる。

【0030】

SPECTRACUBE技術は、蛍光放射を使用して染色体異常の検出能力を単純化して改善する分光的（着色）核型分析のために用いられた〔ヒト染色体の多色分光的核型分析、E. Schroeck 他、Science、273、49

4~497, 1996; マウス染色体の多色分光の核型分析, Marek Liyanage 他, *Nature Genetics*, 312頁~315頁, 1996; 分光の核型分析, Yuval Garini 他, *Bioimaging*, 4, 65頁~72頁, 1996; 多色分光の核型分析によって検出される血液学的悪性腫瘍における隠された染色体異常, Tim Veldman, Christine Vignon, Evelin Schrock, Janet D. Rowley & Thomas Ried, *Nature Genetics*, 1997年4月, 406~410; 分光の核型分析: 着色された染色体, Turid Knutsen, Tim Veldman, Hesus Padilla-Nash, Evelin Schrock, Marek Liyanage, Thomas Ried, *Applied Cytogenetics*, 23 (2), 1997, 26頁~32頁: SKYを用いた初期実験: 現役の細胞遺伝学技術者に対する手引き, Michele Shuster, Ulrike Bockmuhl, Susanne M. Gollin, *Applied Cytogenetics*, 23 (2), 1997, 33頁~37頁を参照のこと。

# [0031]

糖尿病網膜症は、多くの場合には時宜を得たレーザー処置によって進行を止めることができる、ヒトの視覚系を潜在的に破壊する状態である [Ferris (1993) (解説), *JAMA*, 269: 1290~1291]。アメリカ眼科学会は、処置しなければならない臨床の状態を患者がいつ発症するかを検出するためのスクリーニング計画を提案している [糖尿病網膜症: アメリカ眼科学会の好ましい行動形態, San Francisco, Cal.: アメリカ眼科学会介護品質委員会網膜小委員会, アメリカ眼科学会, 1989年]。

# [0032]

しかし、提案されたスクリーニング計画は費用がかかり、そして個人の一部分については、患者は予定された検査の間で重症な網膜障害をときどき発症するため、費用のかかる現在のスクリーニングは不十分でさえある。これにも関わらず、このスクリーニングは費用効果的であることが示されている [Javitt 他 (1989), *Ophthalmology*, 96: 255~64]。この研究

は、高リスク患者および低リスク患者がより効果的に確認され得るならば、多額の費用が健康管理の追跡において節約できることを示している。従って、糖尿病網膜症に対するスクリーニング精度を高め、そしてそのスクリーニング費用を削減することができる何らかの方法は、臨床的に非常に価値がある。

#### 【0033】

現在、糖尿病網膜症の推奨されているスクリーニング評価には、詳細な網膜評価、および選択された場合における網膜のカラー写真が含まれる〔糖尿病網膜症：アメリカ眼科学会の好ましい行動形態、San Francisco, Cal . : アメリカ眼科学会介護品質委員会網膜小委員会、アメリカ眼科学会、1989年〕。現在、網膜の蛍光血管造影が日常的に行われているが、これは、浸襲的で、不快であり、そして偶発的な死をもたらす。さらに、蛍光血管造影によって得られるさらなる情報は、レーザー処置が直ちに効果をもたらし得る患者とそうでない患者とに患者を分類することに役立たない〔Ferris (1993) (解説)、JAMA、269:1290~1〕。

#### 【0034】

網膜の酸素供給は、脈絡膜循環および網膜循環の両方によってもたらされる。脈絡膜は、無血管性の外側網膜における光受容体に対する酸素供給源として作用し、一方、網膜循環は、内側網膜内の神経エレメントおよび神経線維に対する酸素供給を維持することにおいて極めて重要な役割を果たしている。網膜は大量の酸素を必要とするために、糖尿病網膜症、高血圧、鎌状赤血球貧血および血管閉塞性疾患において認められる変化などの循環における変化はいずれも、広範囲の網膜組織の機能的な障害をもたらす。

#### 【0035】

網膜血管における血液の酸素飽和度を非侵襲的に測定することが、視神経円板（視神経が網膜につながる領域）を横断する網膜血管に対する二波長の写真技術（560nmおよび640nm）を使用して、Hickham他によって最初に提案された〔Hickham他（1963）、Circulation、27:375〕。PittmanおよびDulingの三波長法に基づくより改良された方法が、Delori（1988）、Applied Optics、27:

1113～1125において示されている。

#### 【0036】

本発明は、ヒトの眼底の様々な構造体の生理学的状態を分析する新しい道具として、一般には分光的画像化の有用性、特にSPECTRACUBE技術の有用性を示すことに対する第一歩であり、眼を冒すいくつかの疾患の診断および予後の精度を高める。

#### 【0037】

空間的に組織化された方法で生理学的に重要なデータを集め、そのデータをその後の復元のために保存して、容易な解釈のために強調された画像モードでそれらを表示することができることは、眼科学における新しい展開をもたらす。

#### 【0038】

近年、眼底を分析するための光学的画像化方法および装置は大きく進歩している。特に、光学技術をコンピューターによる洗練された画像処理と統合することは、それらが、インビボにおける病理学の可視化、ならびにそれに関与する構造および機能または機能不全の定量化に寄与するためにますます一般的になっている。さらに、それらの統合化により、時間毎の比較が改善され、そして情報の喪失を防止することができる（網膜疾患および治療の実用アトラス、William R. Freeman編、Raven press, New York, 1993年、19頁を参照のこと）。眼底カメラと組み合わせたCCDカメラによるデジタル画像化に加えて、現代の装置には、走査型レーザー検眼鏡（SLO）、レーザー断層撮影スキャナー（LTS）（網膜疾患および治療の実用アトラス、William R. Freeman編、Raven press, New York, 1993年、19頁を参照のこと）、視神経分析システム（眼撮影法、Patrick J. SaineおよびMarshall E. Tyler編、Butterworth-Heinemann, 1997年、269頁）などが含まれる。これらはそれぞれ、異なる特徴的な技術を用いている。

#### 【0039】

「共焦点画像化」モードおよび「間接画像化」モードなどの異なる画像化モードもまた、眼底の種々の特徴を目立たせ、強調するために使用されている（網膜

疾患および治療の実用アトラス、William R. Freeman編、Raven press、New York、1993年、20頁および21頁を参照のこと）。

#### 【0040】

可視光の特定波長および赤外光の使用における画像化は、異なる波長が、様々な眼底層、解剖学的構造体（網膜、脈絡膜、血管、色素上皮、強膜など）、および種々の深さによって異なるように吸収され、反射されるので、眼底について種々のタイプの情報を提供することもまたよく知られている（網膜疾患および治療の実用アトラス、William R. Freeman編、Raven press、New York、1993年、23頁；眼撮影法、Patrick J. SaineおよびMarshall E. Tyler編、Butterworth-Heinemann、1997年、71頁〜73頁を参照のこと；米国特許出願第08/942,122号（これは、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれる）も参照のこと）。

#### 【0041】

フルオレセインおよびインドシアニングリーンの血管造影法は、血管、血流および関連する病理学を分析するために眼科医によって使用されている標準的な技術であり、眼疾患の診断および処置に重要な情報を提供する（眼撮影法、Patrick J. SaineおよびMarshall E. Tyler編、Butterworth-Heinemann、1997年、261頁〜263頁および273頁〜279頁；網膜疾患および治療の実用アトラス、William R. Freeman編、Raven press、New York、1993年、25頁〜29頁）。これらの試験はともに、血液において循環する蛍光色素の静脈内注射を使用し、眼血管および血流の記録を可能にする。フルオレセイン血管造影法（FA）は網膜血管に使用され、一方、インドシアニンググリーン血管造影法（ICG）は、脈絡膜血管、例えば、脈絡膜血管新生を画像化することに優れている（眼撮影法、Patrick J. SaineおよびMarshall E. Tyler編、Butterworth-Heinemann、1997年、264頁、図7〜図34）。FAおよびICGの短所は、時には危険であ



る色素の注射が必要であるということである。例えば、ヨウ素アレルギーに対する患者をスクリーニングすることが必要であり、そして色素の作用は動的であるので、数枚の画像を、注射後、2分～60分の間に記録しなければならない。

【0042】

血液は、赤外光の吸収が可視光よりも悪いので、後方層内、あるいは血管またはかすかな出血の背後にある特徴を画像化することにも有用である（眼撮影法、Patrick J. SaineおよびMarshall E. Tyler編、Butterworth-Heinemann、1997年、263頁；およびElsner A. E. 他による研究、ヒト眼底における網膜下構造体の赤外画像化、Vision Res. 1996年1月、36（1）：191～205を参照のこと）。

【0043】

反射された白色光の眼底画像化の波長依存性について今日知られていることにも関わらず、白色光の反射に基づく、脈絡膜の深さ、または脈絡膜の深さに近いところにおける脈絡膜の血管構造および他の特徴を画像化するために使用される装置は市販されていない。

【0044】

従って、眼に関連する疾患を非侵襲的に早期に検出して診断するために使用される眼の分光的生物画像化方法が必要であることは広く認識されており、そしてそのような方法を有することは非常に好都合である。

【0045】

特に、脈絡膜の深さ、または脈絡膜の深さに近いところにおける脈絡膜血管および類似する組織の高品質な画像化を、白色光反射の高処理能分光の画像化装置または連続単色光照明の反射画像化を使用して可能にする装置および方法が必要であることは広く認識されており、そしてそのような装置および方法を有することは非常に好都合である。高処理能の結果には、そのようなシステムを相応の小さいサイズで組み立てることができ、そしてそのようなシステムは相応の早い速度で測定することができるので、より効率的になり、従って大量で、その結果、より低コストでの販売に適しているということが含まれる。脈絡膜画像化の現在

の方法を上回る本発明の別の重要な長所は、試験を臨床的に実施することについて、そしてそれを受ける患者について、全身的な色素注射およびすべての関連する合併症が避けられることである。

#### 【0046】

##### 発明の要約

本発明により、光の反射、散乱および放射を使用して、大きな空間分解能および分光分解能で、眼に関連する疾患を非侵襲的に早期に検出および診断するため、そして細胞および組織の自然の構成物、構造およびオルガネラの空間的な組織化、分布および定量化、ならびに組織の活力、組織の代謝、組織の生存性などを検出するために使用され得る眼組織の分光的画像化方法が提供される。

#### 【0047】

下記に記載される本発明の好ましい実施形態におけるさらなる特徴により、眼組織の分光的特徴を強調するための分光的生物画像化方法が提供される。この方法は下記の工程を含む：（a）分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；（b）虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトル（例えば、その全体または一部）を得る工程；および（c）例えば、前記画素のそれぞれに色または強度を所定の分光範囲におけるその分光的特徴（例えば、その全体または一部）に従って割り当て、それにより、前記眼組織の分光的特徴が増強された画像を得る工程。光学デバイスは、分光的画像化装置と一体的に構成され得る。

#### 【0048】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、少なくとも2つの層を含み、その少なくとも2つの層のそれぞれが異なる分光的特性を有する対象体の層の第1の層の分光的特徴を抽出するための分光的生物画像化方法が提供される。この方法は下記の工程を含む：（a）分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；（b）対象物を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって対象物を調べて、対象物の各画素に対する光の連続スペクトルを得る工程；（c）前記第1の部分が同定で

きる、対象物の分光像を作製するために、対象物の各画素の光の前記連続スペクトルを使用する工程；(d)前記分光像において、前記層の前記第1の部分、および前記第1の部分に隣接している第2の部分を同定する工程；および(e)前記第2の部分の分光的特性を明らかにして、前記第1の部分の分光的特徴を抽出する工程。

【0049】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、対象物は眼底であり、少なくとも2つの層は網膜層および脈絡膜層を含み、第1の層が、網膜血管および脈絡膜血管からなる群から選択される。

【0050】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、分光的特徴は第1の層の酸化状態を示す。

【0051】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、この方法は、第1の部分に関連した分光像について第1の部分の酸化状態を示す印を付ける工程をさらに含む。

【0052】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、印は数値である。

【0053】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、第1の部分の分光的特徴を抽出する工程は多数の画素について平均化することを含む。

【0054】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、患者の医学的狀態を評価する方法が提供される。この方法は、眼の網膜または脈絡膜の網膜血管または脈絡膜血管の分光的特徴を抽出する工程を含み、(a)分光的画像化装置に光学的に接続されている光学デバイスを提供すること；(b)眼を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼を調べて、眼の各画素に対する光の連続スペクトルを得ること；(c)網膜血管または脈絡膜血管が同

定できる眼の分光像を作製するために、眼の各画素の光の連続スペクトルを使用すること；（d）前記分光像において、網膜血管または脈絡膜血管と、網膜血管または脈絡膜血管に隣接している組織とを同定すること；（e）前記組織の分光的特性を明らかにして、網膜血管または脈絡膜血管の分光的特徴を抽出すること；および（f）前記分光的特徴を使用して、患者の医学的狀態を評価することによる方法である。

【0055】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、眼組織を表す像およびそれにおけるその少なくとも1つの血管の酸素化状態の印を表示するための装置が提供される。この装置は、（a）分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；（b）虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および（c）前記像を表示するための画像表示デバイスを含み、像は、光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ることによって；画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それによって、眼組織の分光的特徴が増強された像を提供することによって；そしてさらに、少なくとも1つの血管に関連して、その酸素化状態に印を付けることによって実現される。

【0056】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、分光的画像化装置は、フィルター型分光的画像化装置、モノクロメーター型分光的画像化装置（これには、連続単色照明分光的画像化装置が含まれる）、および干渉計型分光的画像化装置からなる群から選択される。

【0057】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、分光的画像化装置は、広域フィルター型分光的画像化装置、デコレーション（decorrelation）整合フィルター型分光的画像化装置および干渉計型分光的画像化装置からなる群から選択される高処理能分光的画像化装置である。

【0058】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、工程（b）は

、(i) 平行化光学系を使用して眼の全画素から同時に入射光を集めること；(i i) 平行化入射光を、多数のエLEMENTを有する干渉計システムに通し、その結果、光を、干渉計の内部を異なる方向に移動する2つの干渉性ビームに最初に分割し、その後、2つの干渉性ビームを再度一緒にして互いに干渉させて、出力光ビームを形成すること；(i i i) 出力光ビームを、検出器ELEMENTの二次元アレイを有する検出器に出力光ビームを収束させる収束光学系に通すこと；(i v) 干渉計システムの前記ELEMENTの1つまたは2つ以上を回転または並進させ（走査し）、その結果、干渉計システムにより生じた2つの干渉性ビーム間の光路差を画素のすべてについて同時に走査すること；および(v) 記録デバイスを使用して検出器ELEMENTのそれぞれのシグナルを時間の関数として記録して、データのスペクトルキューブを得ることを含む。

#### 【0059】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、光学デバイスは、眼底カメラおよび眼底鏡からなる群から選択される。

#### 【0060】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、光のスペクトルは、眼組織からの反射光、眼組織からの散乱光、および眼組織からの放射光からなる群から選択される光を表す。

#### 【0061】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、眼組織からの放射光は、投与プローブの蛍光、投与プローブにより誘導される蛍光、および自己の蛍光からなる群から選択される。

#### 【0062】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、眼組織を照明するために使用される光は、干渉性光、白色光、フィルター処理光、紫外光、赤外光、および小さい波長範囲が小さい光からなる群から選択される。

#### 【0063】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、二次元アレイは、ビデオ速度CCD、冷却された高ダイナミックレンジCCD、増感CCD、

および時間ゲート型増感CCDからなる群から選択される。

【0064】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、眼組織は、眼網膜、網膜血管、視神経円板、眼杯、黄斑、中心窩、角膜、虹彩、水晶体、神経線維層、脈絡膜、脈絡膜層、脈絡膜血管、色素上皮およびブルー膜、またはこれらの組合せからなる群から選択される。

【0065】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、眼組織は血管を含み、方法は、血管に沿ったヘモグロビンの酸化還元レベルを検出して、マッピングするためのものである。

【0066】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、工程(c)は、所定の波長範囲を使用する赤ー緑ー青の着色像をコンピューター処理する数学的アルゴリズムを使用して行われる。

【0067】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、工程(c)は、所定の波長範囲を使用するグレースケール像をコンピューター処理する数学的アルゴリズムを使用して行われる。

【0068】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、分光的特徴、およびその結果として、着色は、ヘモグロビン、種々のチトクローム、種々のオキシダーゼ、種々のレダクターゼ、種々のフラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、コラーゲン、エラスチン、キサントフィルおよびメラニンからなる群から選択される物質によって影響を受ける。

【0069】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、眼組織の分光的特徴を増強することには、動脈の増強、静脈の増強、ヘモグロビン濃度の増強、ヘモグロビン酸素飽和レベルの増強、メラノーマ病巣の増強、および血管腫病

果の増強からなる群から選択される増強が含まれ得る。

#### 【0070】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、この方法は、眼組織の運動に対する空間情報および分光情報を空間位置決め法および分光的補正法によって補正する工程をさらに含む。

#### 【0071】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、患者の医学的状態を評価する方法が提供される。この方法は、患者の眼組織の分光的特徴を増強する工程を含み、(a) 分光的画像化装置（例えば、高処理能分光的画像化装置）に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供すること；(b) 虹彩を介して患者の前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光スペクトルを得ること；(c) 例えば、前記画素のそれぞれに色または強度を所定の分光範囲におけるその分光的特徴に従って割り当て、それによって、前記眼組織の分光的特徴が増強された像を得ること；および(d) 前記像を使用して、患者の医学的状態を評価することによる方法である。光学デバイスは、分光的画像化装置と一体的に構成され得る。

#### 【0072】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、医学的状態は、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、黄斑変性、CMVの眼感染、メラノーマ病巣、血管腫病巣、網膜炎、脈絡膜虚血、急性扇形脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、ならびに角膜および虹彩における問題からなる群から選択される。

#### 【0073】

さらに、本発明により、眼組織を表す像を表示するための装置が提供される。この場合、像内の各画素には、色または強度が像が得られる組織エレメントの分光的特徴に従って割り当てられ、それによって眼組織の分光的特徴が増強される。この装置は、(a) 分光的画像化装置（例えば、高処理能分光的画像化装置）に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および(c) 前記像を表示するための画像表示デ

バイスを含み、そして像は、光学デバイスおよび分光の画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ることによって；そしてさらに、例えば、画素のそれぞれに色または強度を所定の分光範囲におけるその分光的特徴に従って割り当て、それにより前記眼組織の分光的特徴（例えば、その全体または一部）が増強された像を提供することによって実現される。

#### 【0074】

記載される好ましい実施形態におけるなおさらなる特徴により、眼組織の（像内における1つの画素または少数の画素に対応する）領域のスペクトルを得るための分光的生物画像化方法が提供される。この方法は、（a）分光の画像化装置（例えば、高処理能分光の画像化装置）に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；（b）虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光の画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；および（c）目的とする前記領域に関連するスペクトル（1つの画素のスペクトルまたは数画素の平均スペクトル）を表示する工程を含む。しかし、眼における特定領域のスペクトルは、この分野では知られている。従って、上記の方法を使用することにより得られたスペクトルが目的とするスペクトルであるように、使用者が目的とする領域を精密に選択することが可能となる。光学デバイスは、分光の画像化装置と一体的に構成され得る。

#### 【0075】

さらに、本発明により、それぞれが異なる分光的特徴である、少なくとも2つの眼組織の分光的特徴を増強するための分光的生物画像化方法が提供される。この方法は、（a）分光の画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；（b）虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光の画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；および（c）前記少なくとも2つの眼組織のそれぞれの異なる分光的特徴を強調する分光範囲を選択する工程；および（d）前記少なくとも2つの眼組織の異なる分光的特徴が増強された像を作製する工程を含む。光学デバイスは、分光の画像化装置と一体的に構成され得る。

#### 【0076】



さらに、本発明により、眼組織の血管を増強するための分光的生物画像化方法が提供される。この方法は、(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供する工程；(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的生物画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得る工程；(c) 血管の分光的特徴を強調するアルゴリズムを用いる工程；および(d) 血管が増強された像を作製する工程を含む。光学デバイスは、分光的生物画像化装置と一体的に構成され得る。

#### 【0077】

さらに、本発明により、血管がそれに特異的な分光的特徴に従った色または強度によって増強されている眼組織を表す像を表示するための装置が提供される。この装置は、(a) 分光的生物画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および(c) 前記像を表示するための画像表示デバイスを含み、そして像は、前記光学デバイスおよび分光的生物画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ることによって、そしてさらに前記画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それにより前記眼組織における血管の分光的特徴を増強することによって実現される。

#### 【0078】

本発明は、大きな空間分解能および分光分解能を特徴とする、その構成体の分光的特徴を増強する眼の像を提供することによって、現在知られている形態の欠点を解決することに成功している。

#### 【0079】

本発明は、添付された図面を参照して、例示の目的のためだけにここで説明される。

図1は、米国特許第5,539,517号（先行技術）に従って構築された画像化分析計の主要な構成要素を例示するブロック図である。

図2は、米国特許第5,539,517号（先行技術）による画像化分析計で使用されているようなサニャック干渉計を例示する。

図3は、選ばれた分光範囲を強調するための擬RGB（赤、緑および青）着色

の定義を示す。擬着色のそれぞれに対する強度は、曲線の1つを乗じた後に曲線の面積を積分することによって計算される。

図4aは、SPECTRACUBEシステムを使用して得られたヒト右眼の分光像である。

図4bは、空間位置決めおよび分光的補正を行った後の図4aのヒト右眼の分光像である。

図5aは、図4aの分光像から導かれる特定画素の干渉像関数の一部を表す。

図5bは、その画素が図4bの分光像から導かれる、図5aの同じ画素の干渉像関数の一部を表す。

図6aは、各画素の位置が示される、図4aの分光像から導かれる5つの隣接画素のスペクトルを示す。

図6bは、各画素の位置が示される、図4bの分光像から導かれる5つの隣接画素のスペクトルを示す。

図7a～7fは、干渉抑制アルゴリズムの処理を表す。

図8aおよび図8bは、健康な網膜の分光像を表す。図8bには、分光的に異なる領域が示されている。

図9は、文献から得られたヘモグロビンの動起係数をプロットしたものである。

図10は、静脈および動脈の反射スペクトルの逆対数をプロットしたものである。

図11は、本発明に従って測定されたときの、視神経円板、眼杯、網膜および網膜血管に由来する画素のスペクトルを表す。

図12は、異なる網膜深さから異なる波長が反射されることを示す網膜の概略断面図である。

図13a～13cでは、先行技術において報告されているいくつかの眼領域から抽出されたスペクトルのプロット(13a)が、本発明に従って測定された同じ領域のスペクトル(13b)および他の領域のスペクトル(13c)と比較されている。

図14a～14eは、健康人の網膜血管を含む網膜部分のRGB像、強調RGB

B像、610nm像および564nm像ならびにヘモグロビン酸素化像を表す。

図15は、本発明による、出血領域および健康な網膜領域から得られるスペクトルをプロットしたものである。

図16は、本発明の方法に従って測定されたときの、黄斑変性を患っている1人の患者の正常な黄斑組織、中間段階の黄斑組織および変性した黄斑組織の反射スペクトルの逆対数をプロットしたものである。

図17は、図16の患者の黄斑における領域のRGB像を表す。

図18a~18dは、健康人の視神経円板のRGB像、610nm像および564nm像ならびにヘモグロビン酸素化像を表す。

図19a~19eは、緑内障患者の視神経円板のRGB像、610nm像および564nm像、ヘモグロビン酸素化像ならびに像を表す。

図20は、眼底カメラに取り付けられたSPECTRACUBEモデルSD200によって緑色フィルターを通して測定されたときの各画素のスペクトルに基づいて計算された眼底のRGB像を表す。緑色フィルターは、赤色波長および赤外波長における大きな応答によってシグナルが飽和することを避けるために使用されている。

図21は、図20の分光像測定から抽出された眼底の異なる部分の選択されたスペクトル、および眼底カメラに取り付けられたSPECTRACUBEによって、そして前記と同じ緑色フィルターを通して測定されたときに使用された光源の照明スペクトルを示す。これらの部分のスペクトルおよび照明のスペクトルは異なるスケールで示されていることに留意すること。これらの部分のスペクトルは、より詳しく示すために拡大されている。

図22は、図20の照明スペクトルで除算された、図21の眼底の各部分のスペクトルの逆比を対数化したものである。これらのスペクトルは、装置の応答および照明のスペクトルに依存しない。

図23は、550nmにおける図20の分光像測定から抽出されたグレースケール像を示す。

図24は、650nmにおける図20の分光像測定から抽出されたグレースケール像を示す。

図25は、図20の分光像を使用して、特別に設計されたアルゴリズムによって得られた、脈絡膜血管系および網膜血管系を1つの像に重ねたものである。

図26は、健康人の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。この像では、血管が、インドシアニンググリーン色素の被験者への注射により強調されている。

図27は、別の健康人の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。この像では、血管が、本発明に従って、固有的なヘモグロビンの吸収を使用して非浸襲的に強調されている。

図28は、老化関連の黄斑変性に罹っている患者の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。この像では、血管が、インドシアニンググリーン色素の被験者への注射により強調されている。

図29は、図28の患者の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。この像では、血管が、本発明に従って、固有的なヘモグロビンの吸収を使用して非浸襲的に強調されている。

図30a～30bは、3つの領域（1～3で表示）が使用されるユーザインターフェイスを示す：1-目的領域；2-領域1の境界を含む領域；3-その周辺部を含む領域。

図31は、その周辺部を含む目的領域を目的領域の赤道面に沿って断層化するプロセスを示す。測定された $-ln(I_N/I_{N-1})$ の集まりが得られる（青色曲線）。測定された $dln(I_N/I_{N-1})/d\lambda$ に対するモデル近似（赤色曲線）が式39に従って各断層について別々に行われる。

図32は、異なる4つの断層における酸素飽和度の推定値（赤色曲線）および（任意単位における）対応する信頼性加重（青色曲線）を示す。

図33a～33bは、健康な眼の網膜血管における酸素飽和度を表示する。

図34a～34cは、病気を有する眼の網膜血管における酸素飽和度を表示する。

【0080】

#### 好適な実施形態の説明

本発明は、眼疾患の非侵襲的な早期の検出および診断のために使用され得る眼

の分光的生物画像化方法である。詳細には、本発明は、光の反射、散乱および放射を使用して、大きな空間分解能および分光分解能で、細胞および組織の自然の構成物、構造およびオルガネラの空間的な組織化、分布および定量化、ならびに組織の活力、組織の代謝、組織の生存性などを検出するために使用され得る。

#### 【0081】

本発明による方法の原理および操作は、図面および付随する説明を参照して、よりよく理解することができる。

#### 【0082】

本発明の少なくとも1つの実施形態を詳しく説明する前に、本発明は、その適用において、下記の説明に示されているか、または図面に例示されている構成要素の組み立ておよび構成の細部に限定されないことを理解しなければならない。本発明は、他の実施形態が可能であり、あるいは様々な方法で実施することができ、あるいは様々な方法で実施される。また、本明細書中で用いられている表現法および用語法は説明のためであって、限定として見なしてはならない。

#### 【0083】

本発明は、眼組織（他、眼底組織、脈絡膜組織など）の分光的特徴を増強するための分光的生物画像化方法である。この方法は、下記の方法工程を実行して行われる。最初に、眼底鏡または眼底カメラ（これらに限定されない）などの眼検査用光学デバイスが、分光的画像化装置（例えば、高処理能分光的画像化装置）に光学的に接続されて、提供される。次に、眼組織が、虹彩を介して光で照らされ、光学デバイスおよび分光的画像化装置によって調べられ、そして眼組織の各画素に対する光スペクトルが得られる。

#### 【0084】

第3に、画素のそれぞれには、例えば、色または強度が所定の分光範囲におけるその分光的特徴に従って割り当てられ、それによって、眼組織の分光的特徴が増強された像が得られる。本明細書中で使用されている用語「分光範囲」は、単一波長をも示す。下記にさらに説明されているように、眼の異なる部分または組織を、異なる組織または部分に対する異なる分光的特徴を使用して強調することは好都合である場合がある。

## 【0085】

本発明による実施形態の多くは、任意の分光的画像化装置を使用して、測定を行うことができる。好適な分光的画像化装置には、例えば、フィルター型分光的画像化装置、モノクロメーター（回折格子／プリズム）型分光的画像化装置および／または干渉計型画像化装置が含まれる。これらの分光的画像化装置のそれぞれの操作および構成における長所および短所に関する説明は、上記の「背景」節および下記の「実施例」節に示されている。

## 【0086】

しかし、本発明による実施形態のいくつかは、高処理能分光的画像化装置を用いてのみ効率的に実現され得る（実施例5およびその原理的説明を参照のこと）。

## 【0087】

本明細書および添付された請求項において使用されている用語「高処理能」は、利用可能な光子を効率的に利用する分光的画像化デバイスの能力を意味する。これは、分光情報を得るために、下記のいずれかを行う必要がない光学的な集光概念に基づいている：（i）多数の狭域フィルターを用いる分光像によって行われているように、目的とする分光範囲の各波長に含まれない光子をフィルターで除くこと；（ii）回折格子またはプリズムを用いる分光像によって、制限スリットによって行われているように、像の狭い領域に含まれない画素に由来する光を阻止すること。従って、本明細書中で使用されているように、この用語は、画像化装置の集光光学系がさらされる光子の少なくとも約30%、好ましくは少なくとも約40%、より好ましくは少なくとも約50%、最も好ましくは少なくとも約60%、理想的には約60%以上（例えば、60%～100%の理論値の間）を集めるための分光情報を提供する画像化装置の部品（例えば、広域フィルター、デコレレーションフィルター、干渉計）の能力をいう。

## 【0088】

本発明による方法を実施する際に有用な高処理能画像化装置の例は、下記の「実施例」節に示されている（実施例1を参照のこと）。

## 【0089】

本発明の好ましい実施形態により、分光的画像化装置は干渉計を含む。この場合、上記の工程(b)は、例えば、下記を含む：(i) 平行化光学系を使用して眼の全面素から同時に入射光を集めること；(ii) 平行化入射光を、多数のエレメントを有する干渉計システムに通し、その結果、その光を、干渉計の内部を異なる方向に移動する2つの干渉性ビームに最初に分割し、その後、2つの干渉性ビームを再度一緒にして互いに干渉させて、出力光ビームを形成すること；(iii) 出力光ビームを、検出器エレメントの二次元アレイを有する検出器に出光光ビームを収束させる収束光学系に通すこと；(iv) 干渉計システムのエレメントの1つまたは2つ以上を回転または並進させ(走査し)、その結果、干渉計システムにより生じた2つの干渉性ビーム間の光路差を画素のすべてについて同時に走査すること；および(v) 記録デバイスを使用して検出器エレメントのそれぞれのシグナルを時間の関数として記録して、データのスペクトルキューブを得ること。

#### 【0090】

本発明の好ましい実施形態により、二次元アレイは、ビデオ速度CCD、冷却された高ダイナミックレンジCCD、増感CCDおよび時間ゲート型増感CCDからなる群から選択される。

#### 【0091】

分光的画像化装置が干渉計型分光的画像化装置または任意の他の分光的画像化装置である場合、眼組織の各画素のスペクトルを導くために分析される光は、眼組織からの反射光、眼組織からの散乱光、および/または眼組織からの放射光であり得る。眼組織からの放射光は、投与プローブの蛍光、投与プローブにより誘導された蛍光、および/または自己の蛍光のためであり得る。

#### 【0092】

特定の適用および分光的画像化装置に依存して、眼組織を照らすために使用される光は、例えば、干渉性光(例えば、レーザー)、白色光、フィルター処理光、紫外光、赤外光、および波長範囲が小さい光(例えば、LED発光)である。

#### 【0093】

眼組織はどれも、本発明の方法を使用する試験に好適であり、これには、眼網

膜、網膜血管、視神経円板、眼杯、黄斑、中心窩、角膜、虹彩、水晶体、神経線維層、脈絡膜、脈絡膜層、脈絡膜血管、色素上皮およびブルー膜が含まれるが、これらに限定されない。多くの場合、眼組織は血管を含み、方法は、血管を増強するために、あるいは血管、静脈および／または動脈のいずれかに沿ったヘモグロビンの酸素化レベルおよび／または濃度を検出してマッピングするために役立つ。

#### 【0094】

上記工程(c)の実施は、例えば、下記の実施例2に記載されるアルゴリズムのいずれかを使用する多くの方法で達成され得る。しかし、好ましい実施形態において、工程(c)は、所定の波長範囲を使用する赤-緑-青の彩色像またはグレーレベル(スケール)像をコンピューター処理する数学的アルゴリズムを使用して行われる。これらはすべて、下記の「実施例」節にさらに記載されている。従って、本明細書中で使用されている用語「色(着色)」は、黒色、グレーおよび白色を示す。

#### 【0095】

本発明の好ましい実施形態において、眼組織の分光的特徴、およびその結果として、各画素の色は、ヘモグロビン、種々のシクロローム、種々のオキシダーゼ、種々のレダクターゼ、種々のフラビン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、コラーゲン、エラスチン、キサントフィルおよび／またはメラニンなどの物質によって影響を受ける。各画素の色は、これらの物質の任意の1つまたは2つ以上の含有量または濃度を表すか、あるいはコラーゲン、エラスチン、キサントフィルおよびメラニンを除いて、それらの酸化(例えば、酸素化、脱水素化)形態と還元(例えば、水素化、脱酸素化)形態との比率を表す。

#### 【0096】

本発明により、眼組織の分光的特徴を増強することには、動脈および静脈などの生理学的構造体の増強、ならびに／またはメラノーマ病巣、血管腫病巣、ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン酸素飽和レベルなどの生物学的物質のレベルの増強が含まれ得る。これにより、組織の代謝および／または活力度のレベルが示され



る。

#### 【0097】

本発明の別の好ましい実施形態により、用いられる分光的画像化装置は、干渉計、ならびに空間位置決めおよび分光的補正によって眼組織の動きに対する空間情報および分光情報を補正するための手順を行うためのモジュールを含む。他の画像化装置の場合、この分野ではよく知られているような空間位置決めを、そうすることが必要な場合に用いることができる。分析される眼を機械的または化学的に固定することにより、これらの手順に対する必要性がなくなる。

#### 【0098】

下記の実施例から明らかであるように、本発明による方法は、患者の医学的状態を評価するために使用することができる。医学的評価方法は、実質的には上記に記載されているように工程(a)～(c)を含み、そして得られた像を使用する医学的評価手順をさらに含む。医学的状態は、眼を冒す任意の状態であり得るし、糖尿病網膜症、眼の虚血、緑内障、黄斑変性、CMVの眼感染(AIDS患者のサイトメガロウイルスの眼感染)、CMVの眼感染、メラノーマ病巣、血管腫病巣、網膜炎、脈絡膜虚血、急性扇形脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、ならびに角膜および虹彩における問題を含むが、これらに限定されない。

#### 【0099】

さらに、本発明により、眼組織を表す像を含む表示を作製するための装置が提供される。この装置において、像内の各画素は、像が導かれる組織エレメント(空間分解能に依存して、像内の画素に等価な組織の一部)の分光的特徴に従って色または強度を有し、それによって、眼組織の分光的特徴が増強される。本明細書中で使用されている用語「表示」は、任意の視覚的な提示を示し、例えば、カメラ、プリンター、スクリーンおよびモニターによってそれぞれ実現され得る写真、印刷、スクリーン表示またはモニター表示などであるが、これらに限定されない。

#### 【0100】

従って、本発明の装置は、(a)分光的画像化装置(例えば、高処理能分光的画像化装置)に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；(b)虹彩を介

して眼組織を光で照らすための照明源；および（c）像を表示するための画像表示デバイスを含む。像は、光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ることによって、そしてさらに、例えば、画素のそれぞれに色または強度を所定の分光範囲におけるその分光的特徴に従って割り当て、それにより眼組織の分光的特徴が增強された像を提供することによって実現される。

#### 【0101】

なおさらに、本発明により、眼組織の（像内における1つの画素または数画素に対応する）領域のスペクトルを得るための分光的画像化方法が提供される。この方法は、下記の方法工程を実行することによって行われる。

#### 【0102】

最初に、眼底鏡または眼底カメラ（これらに限定されない）などの眼検査用光学デバイスが、分光的画像化装置に光学的に接続されて、提供される。

#### 【0103】

第2に、眼組織が、虹彩を介して光で照らされ、光学デバイスおよび分光的画像化装置によって画像化され、そして眼組織の各画素に対する光スペクトルが得られる。

#### 【0104】

第3に、目的とする領域に関連したスペクトル（1つの画素のスペクトルまたは数画素の平均スペクトル）が表示される。

#### 【0105】

また、なおさらに、本発明により、それぞれが異なる分光的特徴である、少なくとも2つの眼組織の分光的特徴を增強するための分光的生物画像化方法が提供される。この方法は、（a）分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供すること；（b）虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べて、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ること；（c）前記少なくとも2つの眼組織のそれぞれの異なる分光的特徴を強調する分光範囲を選択すること；および（d）前記少なくとも2つの眼組織の異なる分光的特徴が增強された像を製作すること

によって行われる。この方法の適用性が、下記の実施例5において明らかにされている。光学デバイス、分光画像化装置と一体的に構成され得る。

#### 【0106】

さらに、本発明により、眼組織の血管を増強するための分光的生物画像化方法が提供される。この方法は、(a) 分光画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供すること；(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ること；(c) 血管の分光的特徴を強調するアルゴリズムを用いること；および(d) 血管が増強された像を作製することによって行われる。この方法の適用性が、下記の実施例6において明らかにされている。光学デバイスは、分光画像化装置と一体的に構成され得る。

#### 【0107】

さらに、本発明により、血管がそれに特異的な分光的特徴に従った色または強度によって増強されている眼組織を表す像を表示するための装置が提供される。この装置は、(a) 分光画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイス；(b) 虹彩を介して前記眼組織を光で照らすための照明源；および(c) 前記像を表示するための画像表示デバイスを含み、像は、光学デバイスおよび分光画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ることによって、そしてさらに画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それにより眼組織内の血管の分光的特徴を強調することによって実現される。この方法の適用性が、下記の実施例6において明らかにされている。

#### 【0108】

さらに、本発明により、少なくとも2つの層を含み、前記少なくとも2つの層のそれぞれが異なる分光的特性を有する対象物の層の第1の部分の分光的特徴を抽出するための分光的生物画像化方法が提供される。本発明のこの局面による方法は、下記の方法工程を実施することによって行われる。最初の工程において、分光画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスが提供される。次いで、対象物は光で照らされ、そして光学デバイスおよび分光画像化装置

によって調べられる。それによって、対象物の各画素に対する光の連続スペクトルが得られる。次いで、対象物の各画素に対する連続スペクトルは、前記第1の部分で同定できる対象物の分光像を得るために使用される。その後、前記層の前記第1の部分および前記第1の部分に隣接している第2の部分が分光像において同定される。最後に、前記第2の層の分光的特性を考慮して、前記第1の部分の分光的特徴が抽出される。

#### 【0109】

上記の方法は、血管の酸素化状態を評価するために下記にさらに詳述されているように用いることができる。一例において、対象物は眼底であり、少なくとも2つの層は網膜層および脈絡膜層を含み、第1の部分は網膜血管および脈絡膜血管である。

#### 【0110】

好ましい実施形態により、この方法は、第1の部分に関連した分光像において第1の部分の酸素化状態を示す印を付ける工程をさらに含む。この印は、表示色および／または数値であり得る。

#### 【0111】

さらに、好ましい実施形態により、そしてより良好で、より正確な結果を得るために、第1の部分の分光的特徴を抽出する工程は、多数の画素について平均化することを含む。

#### 【0112】

さらに、本発明により、患者の医学的状态を評価する方法が提供される。この方法は、下記の方法工程を実行することによって行われる。眼の網膜または脈絡膜の網膜血管または脈絡膜血管の分光的特徴が、(a) 分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを提供すること；(b) 眼を光で照らし、前記光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼を調べて、眼の各画素に対する光の連続スペクトルを作製すること；(c) 網膜血管または脈絡膜血管が同定できる眼の分光像を得るために、眼の各画素の連続スペクトルを使用すること；(d) 前記分光像において、網膜血管または脈絡膜血管と、網膜血管または脈絡膜血管に隣接している組織とを同定すること；(e) 前記組織の分光的特

徴を明らかにして、前記網膜血管または脈絡膜血管の分光的特徴を抽出すること；および(f)前記分光的特徴を使用して、患者の医学的状態を評価することによって抽出される。

【0113】

本発明によるこの少なくとも2つの方法の実行および使用が下記の実施例7にさらに記載されている。

【0114】

さらに、本発明により、眼組織を表す像、およびそれにおける少なくとも1つの血管の酸素化状態の印を表示するための装置が提供される。本発明のこの局面による装置は、分光的画像化装置に光学的に接続されている眼検査用光学デバイスを含む。この装置は、虹彩を介して眼組織を光で照らすための照明源をさらに含む。この装置は、像を表示するための画像表示デバイスをさらに含む。像自体は、光学デバイスおよび分光的画像化装置によって眼組織を調べ、眼組織の各画素に対する光のスペクトルを得ること；前記画素のそれぞれに色または強度をその分光的特徴に従って割り当て、それによって、眼組織の分光的特徴が増強された像を提供することによって；そしてさらに、血管に関連して、その酸素化状態に印を付けることによって実現される。

【0115】

次に、上記の説明と一緒に本発明を例示する下記の実施例が参照される。

【0116】

実施例1

測定装置

図1は、米国特許第5,539,517号に開示された先行技術の画像化分析計の主要な構成要素を例示するブロック図である。この分光的画像化装置は、大きな分光分解能（波長に依存して約4nm～14nm）および空間分解能（約30/M $\mu$ m、ただし、Mは顕微鏡または前方光学系の有効倍率である）を有しているので、本発明の方法を実行することに対して非常に好適であるように組み立てられている。

【0117】

従って、図1の先行技術の画像化分光計は、一般には20により示される集光光学システム；ブロック22により示される一次元スキャナー；ブロック24により示される光路差(OPD)生成装置または干渉計；ブロック26により示される一次元または二次元の検出器アレイ；およびブロック28により示されるシグナル処理装置および表示装置を含む。

#### 【0118】

システム20における重要な要素は、分析される状況の各画素から放射される光の分光強度の線形結合からなる所定の集合に対応する変調された光を出力するOPD生成装置または干渉計24である。干渉計の出力は検出器アレイ26に収束する。

#### 【0119】

従って、必要とされる光学的位相差のすべてが、スペクトルの再構築に必要なすべての情報を得るために、視野の全画素について同時に走査される。従って、状況における全画素のスペクトルが画像化情報と同時に集められ、それによってリアルタイム様式での画像の分析が可能になる。

#### 【0120】

米国特許第5,539,517号による装置は非常に様々な形態で実施することができる。具体的には、使用される干渉計は、米国特許第5,539,517号の関連した図面に記載されているような他の観と組み合わせることができる。

#### 【0121】

従って、米国特許第5,539,517号により、代わりになり得るタイプの干渉計を用いることができる。これには、下記が含まれる：(i) OPDを変化させて、光を変調させる可動型干渉計、すなわち、走査される厚さを有するフーパー・ペロー干渉計；(ii) 光学集光システムおよびスキャナーからのビームを受けて、ビームを2つの光路に分割するビームスプリッターを含むマイケルソン型干渉計；(iii) OPDが入射する放射線の入射角によって変化する、他の光学的手段と必要に応じて組み合わせられるサニャック干渉計、例えば、引用された米国特許(その図14を参照のこと)にさらに記載されているような4枚の鏡+ビームスプリッター干渉計。

## 【0122】

図2は、OPDが入射する放射線の入射角によって変化する干渉計を利用する、米国特許第5,539,517号に従って組み立てられた画像化分光装置を例示する。光軸に対して小さい角度で干渉計に進入するビームは、この角度と実質的には正比例的に変化するOPDを経る。

## 【0123】

図2の干渉計において、すべての画素における源30からの放射線はすべて、光学的な集光システム31によって平行化された後、機械的なスキャナ32で走査される。その後、光は、ビームスプリッター33を通して、第1の反射鏡34に、次いで第2の反射鏡35に至り、これにより光は、ビームスプリッター33を通り、次いで収束レンズ36を通して、検出器37（例えば、CCD）のアレイに至るように戻される。このビームは、33によって、次いで第2の反射鏡35によって、そして最後に第1の反射鏡34によって反射されたビームと干渉する。

## 【0124】

1回の走査が終了したとき、すべての画素はすべてのOPDによって測定されており、従って、その状況の各画素のスペクトルをフーリエ変換によって再構築することができる。光軸に対して平行なビームはうち消され、光軸に対してある角度( $\theta$ )のビームは、ビームスプリッター33の厚さ、その屈折率および角度 $\theta$ を関数とするOPDを経る。このOPDは、角度が小さい場合には $\theta$ に比例する。適切な逆変換を適用し、そして慎重なブックキーピングによって、画素毎のスペクトルが計算される。

## 【0125】

図2の形態において、角度 $\beta$ （図2では $\beta = 45^\circ$ ）でビームスプリッターに入射する光線は、OPD=0で干渉計を通り抜け、一方、一般的な角度 $\beta - \theta$ で入射する光線は、下記の式によって与えられるOPDを経る：

【数1】

$$\text{OPD}(\beta, t, n) = t \{ (n^2 - \sin^2(\beta + t))^{0.5} - (n^2 - \sin^2(\beta - t))^{0.5} + 2 \sin \beta \sin t \} (1)$$

式中、 $\beta$  はビームスプリッターに対する光線の入射角であり； $\theta$  は、光軸からの光線の角距離または中心位置に関する干渉計の回転角であり； $t$  はビームスプリッターの厚さであり； $n$  はビームスプリッターの屈折率である。

【0126】

中心位置に関して正の角度および負の角度の両方を走査することによって、画素毎に二面的な干渉像が得られ、これは位相差を除くことに役立ち、より正確な結果がフーリエ変換計算で得られることが式1から導かれる。走査振幅により、測定の分光分解能に関連する到達最大OPDが決定される。角度間隔の大きさにより、システムが感度を有する最短波長によって決められるOPD間隔が決定される。実際には、サンプリング定理 [Chamberlain (1979)、干渉分光法の原理、John Wiley and Sons、53頁～55頁を参照のこと] により、このOPD間隔は、システムが感度を有する最短波長の1/2よりも小さくなければならない。

【0127】

考慮に入れなければならない別のパラメーターは、マトリックスにおける検出器エレメントの有限のサイズである。収束光学系により、そのエレメントは干渉計内のOPDを有限の値にする。これは、干渉像に矩形関数を巻き込むという効果を有する。その結果、これは、短い波長におけるシステム感度の低下をもたらす。エレメントによって範囲が決められたOPDに等しい波長またはそれよりも小さい波長の場合、感度はゼロに低下する。このため、変調伝達関数(MTF)条件が満たされること、すなわち、干渉計内の検出器エレメントによって範囲が決められるOPDを、装置が感度を有する最短波長よりも小さくしなければならないことを確保しなければならない。

【0128】

従って、米国特許第5,539,517号に開示された発明に従って組み立てられた画像化分光計は、視野内のすべての画素に由来する光の強度を単に測定す



るだけでなく、所定の波長範囲において各画素のスペクトルをも測定する。そのような画像化分光計はまた、任意の特定時間における視野内の各画素によって放射されるすべての放射線をよりよく利用し、従って上記に説明されているように、フレーム時間の著しい減少および／または分光計の感度の著しい増大が可能となる。そのような画像化分光計は、様々なタイプの干渉計ならびに光学的な集光システムおよび収束システムを含むことができ、従って医学的な診断および治療ならびに生物学研究での適用、そして地理学および農業的な調査に対する遠隔探査などを含む広範囲の適用において使用することができる。

#### 【0129】

上記に言及されているように、米国特許第5,539,517号に開示された発明に従った画像化分光計が、Applied Spectral Imaging Ltd. (Industrial Park, Migdal Haemek, イスラエル) によって開発された。これは、本明細書中ではSPECTRACUBEとして示される。

#### 【0130】

顕微鏡に必要に応じて接続されるSPECTRACUBEシステムは、本発明の染色体分類法を実行するために使用される。SPECTRACUBEシステムは、本明細書中下記の表1に列記された下記の特徴またはより良好な特徴を有する。

#### 【0131】

先行技術のSPECTRACUBEシステムは、空間的に組織化された分光データを眼から得るために本発明に従って使用された。

#### 【0132】

先行技術のSPECTRACUBEシステムは、空間的に組織化された分光データを眼から得るために本発明に従って使用された。しかし、任意の分光的画像化装置、すなわち、その視野内に置かれた対象物のすべての点によって放射される光のスペクトルを測定し、そしてその後の復元および分析のためにメモリーに保存する装置は、フィルター（例えば、音響光学整調フィルター（AOTF）または液晶整調フィルター（LCTF））および分散エレメント（例えば、回折格

子またはプリズム)に基づく分光的画像化装置、あるいは他の分光データ収集デバイスまたは多バンド収集デバイス(例えば、Speicher R. M.、Ballard S. G. および Ward C. D. (1996))、組合せ多色FISHによるヒト染色体の核型分析、Nature Genetics、12:368~375における開示に従ったデバイス)を含み、必要とされる分光データを得るために使用され得ることが理解される。従って、本発明の範囲は、何らかの特定タイプの分光データ収集デバイスの使用に限定されるものではなく、また何らかの特定タイプの分光的画像化装置の使用に限定されるものではない。

【0133】

【表1】

表 1 :

パラメーター	性 能
空間分解能:	$30/M \mu m$ ( $M$ =顕微鏡または前面光学系の有効倍率)
視野:	$15/M$ ミリメートル
感度:	20ミリルクス(積分時間が100ミリ秒である場合、積分時間が長くなると、 $\sqrt{t}$ に従って直線的に増大する)
分光範囲:	400nm~1000nm
分光分解能:	400nmにおいて4nm(800nmにおいて16nm)
積算時間:	5秒~50秒、典型的には25秒
FFT処理時間:	20秒~180秒、典型的には60秒

【0134】

上記に言及されているように、SPECTRACUBEシステムは、例えば、CマウントコネクタまたはFマウントコネクタにより、任意の顕微鏡または接写レンズに容易に取り付けられ、測定時に任意の姿勢を取ることができる。このシステムは、他の拡大手段に接続することができ、また眼底鏡および眼底カメラを含む様々なタイプの内視鏡およびカメラに接続することができる。従って、様々な拡大および照明で眼組織の分光像を得ることができる。

【0135】

本発明に従った適用のいくつか(実施例4を参照のこと)は、高処理能分光的画像化装置を必要とする。

#### 【0136】

従って、フーリエ変換干渉法に基づく高処理能分光的画像化装置の様々な可能な形態が米国特許第5,539,517号に記載されており、その中で、サニャック干渉計に基づく画像化装置がApplied Spectral Imaging Ltd. によって製品化され、SPECTRACUBE(登録商標)モデルSD200およびモデルSD300として販売されている。SPECTRACUBEおよびいくつかのその適用を記載する多くの他の刊行物がこの3年の間に発表されている(上記参照)。高処理能分光的画像化装置を、反射光、透過光または放射光を狭域フィルターでフィルター処理すること、またはそのような光を回折格子またはプリズムで分散することに基づくタイプなどの他のタイプから区別する特徴は、前者のタイプによって、測定に利用できる光子がより効率に使用されるということである。これは、特に、ノイズ源が不規則で、シグナルに依存しない場合(フーリエ変換分光法対フィルター分光法または回折格子分光法に関して、R. J. Bell, フーリエ変換分光法入門, Academic Press, 1972年, 23頁~25頁; および J. Chamberlain, 干渉分光法の原理, John Wiley & Sons, 1979年, 305頁~306頁を参照のこと)であり、そして光子のショットノイズが制限される特定の場合である。

#### 【0137】

別の高処理能フーリエ変換分光的画像化システムが、BioRad LaboratoriesによりSTINGRAY6000の商品名で販売されている。このシステムは、E. Neil Lewis他、Analytical Chemistry, 第67巻第19号(1995年10月1日)、3377頁~3381頁による「赤外焦点面アレイ検出器を使用するフーリエ変換分光法による画像化」に記載されている。その組織病理学的適用が、Linda H. Kidd他、SPIE議事録、第3257巻、178頁~186頁により、病理学のツールとしての赤外分光法による画像化に記載されている。これらの参考文献は

ともに、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれる。

【0138】

他のタイプの高処理能分光的画像化装置が米国特許第5,719,024号に記載されている。これは、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれ、そして広い分光範囲の整合化デコレーションフィルターに関する。

【0139】

米国特許出願第08/917,213号（これは、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれる）により教示されているように、他のタイプの高処理能分光的画像化装置は、その分光伝達特性が、それぞれの特定の適用について好適である所定の基準に従って選ばれている広域フィルターの種々の集合に基づいている。これらのフィルターが基づく技術は、多くのタイプのものが可能であり、例えば、干渉フィルター、多層干渉フィルター、狭域フィルターおよび広域フィルター、液晶フィルター、音響光学調整フィルター、着色ガラス型、カットオン型、カットオフ型など、およびこれらのすべての組合せが可能である。

【0140】

米国特許出願第09/143,964号（1998年8月30日出願、これは、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれる）は、回折格子と組み合わせたLED光源アレイによるサンプルの単色光照明を教示している。

【0141】

これら的高処理能分光的画像化装置はすべて、米国特許出願第08/942,122号および同第09/143,964号に記載されているように、眼底カメラと組み合わせた使用に好適であるか、またはそのような使用に容易に改造される。

【0142】

研究者は、従来の網膜およびまたは眼底の単色光による画像化を行うための狭域フィルターの使用を試みたことが認められるが、成功しなかった。そのよう

な装置の光子拒絶は非常に大きいので、各波長での測定時間は、眼の動きおよび他の実際的な制約のために非常に長くなり、その結果、意味のある結果を妥当な時間で得ることができないと推定される。原理的には、これらの困難さは、特別に設計されたアルゴリズムまたは他の解決法を使用して克服することができるが、その複雑さ、開発時間などのために、遭遇している障害はこのタイプの市販装置が現在得られていないほど十分に大きなものであった。

#### 【0143】

いずれの場合においても、本研究を行うために、SPECTRACUBEシステムを眼底カメラ（Zeiss社のモデルRC-310）のCCDポートに取り付け、この統合システムを、光路が実質的に水平になるように設置した。これにより、患者は椅子に座ったまま、眼の検査が容易に行われる。白色光源が、眼を照らすために使用され、そして反射光が集められ、分析された。

#### 【0144】

##### 実施例2

##### 分光像の表示および分析

##### a. 概論

上記で言及されているように、分光像は、分光情報と像の空間的組織化とを併せ持つデータ  $I(x, y, \lambda)$  の三次元配列である。

#### 【0145】

そのため、分光像は、その次元性のためにスペクトルキューブと呼ばれる一組のデータであり、これは、それ以外の方法では得ることが困難で、場合により不可能でさえある、様々な特徴の抽出および量の評価を可能にする。

#### 【0146】

分光法およびデジタル画像分析はともに、膨大な量の参考文献【例えば、Jain (1989)、デジタル画像処理の基礎、Prentice-Hall Internationalを参照のこと】により論じられているよく知られた領域であるので、下記の議論は、主として、1つのデータ組（すなわち、スペクトルキューブ）における分光情報と画像化情報とを組み合わせることの利点に向けて行われている。

## 【0147】

スペクトルキューブを分析する1つの可能なタイプは、分光データおよび空間データを別々に使用することである。すなわち、分光のアルゴリズムを分光データに適用し、そして二次元画像処理アルゴリズムを空間データに適用することである。

## 【0148】

分光的アルゴリズムに対する一例として、各画素における強度が「類似性」の程度に比例しているグレイ（または他の色）スケール像（すなわち、類似性マップ）をもたらす、基準スペクトルと全画素のスペクトルとの類似性をコンピュータ処理（すなわち、類似性マッピング）するアルゴリズムを検討する。

## 【0149】

このグレースケール像は、その後、所望する特徴およびパラメータを抽出するために画像処理技術およびコンピュータ視覚技術（例えば、画像強調、パターン認識など）を使用してさらに分析することができる。

## 【0150】

すなわち、類似性マッピングは、（ライブラリーにおいて事前に正規化されているか、あるいは同じ分光像または他の分光像の画素に属している）基準スペクトルに対する分光像の各画素のスペクトルとの差の絶対値の積分をコンピュータ処理すること、および明るい画素が小さいスペクトル差に対応し、暗い画素が大きなスペクトル差に対応しているか、あるいはその逆であるグレイレベル像または擬似色（白黒または着色）像を表示することを含む。

## 【0151】

同様に、分類マッピングでは、類似性マッピングについて記載されたのと同じ計算が行われるが、数個のスペクトルが基準スペクトルとして採用され、そして表示される像の各画素が、数個の基準スペクトルのいずれかに最も類似しているとして画素を分類することによって異なる所定の擬似色で着色される。

## 【0152】

分離できない操作に基づく分光像アルゴリズム、すなわち、局所的な分光情報および隣接する画素間の空間的相関の両方を含むアルゴリズムを適用することも

可能である（これらのアルゴリズムの1つが、下記に見られるように、主成分分析である）。

#### 【0153】

スペクトルキューブ（すなわち、 $I(x, y, \lambda)$ ）などの任意の三次元（3D）データ構造を取扱うときに当然生じる基本的要求の1つが、意味のある方法でそのようなデータ構造を可視化することである。各点が一般に三次元空間内の異なる位置  $(x, y, z)$  における強度を表す、例えば、共焦点顕微鏡によって得られる表面形状データ  $D(x, y, z)$  などの3Dデータの他のタイプとは異なり、分光像は、異なる波長における同じ二次元平面（すなわち、サンプル）の強度を表す一連の像である。このため、データのスペクトルキューブを可視化するための2つの最も直感的な方法は、画平面（空間データ）または1つの画素もしくは画素組の強度のいずれかを波長の関数として三次元的な山谷表示で可視化することである。一般に、画平面は、任意の一波長で測定された強度、またはすべての画像画素において所望する分光領域にわたって分光的な分析アルゴリズムを適用した後に行われるグレースケール像のいずれかを表示するために使用することができる。分光軸は、一般に、（例えば、スペクトルを平均化して）任意の所望する画素の近傍において行われる何らかの空間的操作の得られるスペクトルを表すために使用することができる。

#### 【0154】

例えば、単純な単色光カメラから得ることができる像に類似したグレースケール像として、あるいは重要な特徴を強調してマッピングするために1つまたはいくつかの人為的な色を利用する多色像として分光像を表示することができる。そのようなカメラはCCDアレイの分光範囲（例えば、400nm～760nm）にわたって光学的シグナルを単に積算するだけであるので、「等価」な単色光CCDカメラ像は、下記のように、分光軸に沿った積分を行うことによって3D分光像データベースからコンピューター処理することができる。

#### 【数2】

$$\text{gray\_scale}(x,y) = \int_{\lambda_2}^{\lambda_1} w(\lambda) \cdot I(x,y,\lambda) d\lambda \quad (2)$$

## 【0155】

式2において、 $w(\lambda)$ は、様々なグレースケール像をコンピューター処理するときに最大の柔軟性をもたらす一般的な加重応答関数である。この場合、すべての像は、特定の分光範囲にわたる適切な荷重分光像の積分に基づく。例えば、赤(R)、緑(G)および青(B)の3刺激応答関数にそれぞれ対応する3つの異なる加重関数 $\{w_r(\lambda), w_g(\lambda), w_b(\lambda)\}$ を用いて式(2)を評価することによって、従来のRGB着色像を表示することができる。加重関数がRGBと異なる意味のある非従来の着色像を表示することもまた可能である。図3は、この簡単なアルゴリズムの能力の一例を示している。目的とするスペクトルの「内部」に分布するガウス関数であるように $\{w_r(\lambda), w_g(\lambda), w_b(\lambda)\}$ を選ぶことを考えると、この場合に表示される得られた擬似色像は、加重関数に対応する分光領域内のデータのみを強調し、これにより、これらの3つの領域におけるスペクトル差をより明確に検出することが可能になる。

## 【0156】

## b. 点演算

点演算は、単画素について行われる演算として定義される(すなわち、一度に2つ以上の画素を含まない)。例えば、グレースケール像において、点演算は所定の変換関数に従って、各画素の強度(強度関数)を別の強度に写像する演算であり得る。このタイプの変換の特定の場合は、各画素の強度に定数を乗ずることである。

## 【0157】

点演算の概念は分光像に拡張することもできる: この場合、各画素は、それ自身の強度関数(スペクトル)、すなわち、 $n$ 次元のベクトル $V_i(\lambda); \lambda \in [\lambda_1, \lambda_2]$ を有する。分光像に適用される点演算は、下記の変換関係に従って各画素のスペクトルをスカラー(すなわち、強度値)に写像する演算として定義することができる:



【数3】

$$v_2 = g(V_1(\lambda)); \lambda \in [\lambda_1, \lambda_n] \quad (3)$$

【0158】

式3に従ってグレースケール像を組み立てることは、このタイプの点演算の一例である。より一般的な場合、点演算は、下記の変換関係に従って各画素のスペクトル（ベクトル）を別のベクトルに写像する：

【数4】

$$V_2(I) = g(V_1(\lambda)); I \in [1, N], \lambda \in [\lambda_1, \lambda_n] \quad (4)$$

ただし、 $N \leq n$ 。

【0159】

この場合、分光像は別の分光像に変換される。

【0160】

次に、点演算の定義を、異なる分光像の対応する画素同士の演算を含むように拡張することができる。このタイプのアルゴリズムの重要な一例が、光学密度分析である。光学密度は、透過スペクトルよりも大きなダイナミックレンジで分光法的に調べられている対象物の領域を強調して、図示するために用いられる。光学密度は、対数演算によって透過度に関連し、従って常に正の関数である。光学密度と測定スペクトルとの関係はランベルト・ベール則によって与えられる：

【数5】

$$OD(\lambda) = -\log_{10} \frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)} = -\log_{10} \tau(\lambda) \quad (5)$$

式中、 $OD(\lambda)$ は、波長の関数としての光学密度であり、 $I(\lambda)$ は測定されたスペクトルであり、 $I_0(\lambda)$ は測定された基準スペクトルであり、 $\tau(\lambda)$ はサンプルの分光的透過率である。式5は、すべての波長についてすべての画素について計算される。この場合、 $I_0(\lambda)$ は、(i)  $OD$ が計算される同じスペクトルキューブ内の画素から；(ii) 別のキューブ内の対応する画素から；そして(iii)

11) ライブラリーに由来するスペクトルから選択される。

#### 【0161】

光学密度は、測定システムの分光的応答またはCCD検出器の不均一性のいずれにも依存しないことに留意されたい。このアルゴリズムは、相対濃度をマッピングするのに有用であり、そして場合により、その吸収係数およびサンプルの厚さが既知であるときには、サンプル中の吸収体の絶対濃度をマッピングするのに有用である。従って、請求項の節において使用されている用語「レベル」は、「量」、「相対量」、「絶対濃度」および「相対濃度」の各用語をも示すことに留意しなければならない。

#### 【0162】

さらなる例には、様々な線形結合分析が含まれる：例えば、(1) 加算、減算、乗算、除算およびこれらの組合せなどの算術関数によって特定のスペクトルを分光像における各画素のスペクトルに適用して、各画素の得られたスペクトルが、第1のキューブの各スペクトルと選択されたスペクトルとの和、差、積、比または組合せである新しいスペクトルキューブを得る線形結合分析；および(11) 上記に記載されているような算術関数によって特定のスカラーを分光像の各画素のスペクトルに適用する線形結合分析など。

#### 【0163】

そのような線形結合は、例えば、画素のスペクトル、または好ましくはバックグラウンド領域に存在する数個の画素もしくは全画素の平均スペクトルがそれ以外（非バックグラウンド）の各画素のスペクトルから差し引かれるバックグラウンド減算のために；そしてサンプル分析の前に測定されたスペクトルを使用して、分光像における各画素のスペクトルを除算する校正手順のために使用することができる。

#### 【0164】

別の例には、グレーレベル像として比率像をコンピューター処理して表示することが含まれる。このアルゴリズムにより、分光像の画素毎に2つの異なる波長における強度比がコンピューター処理され、それによって、それぞれの画素がより明るい人為的な色またはより暗い人為的な色で描かれる。例えば、このアルゴ

リズムにより、分光的な感光体の分布を表示するために、画素は、比が大きい場合には明るく、そして比が小さい場合には暗く（あるいはその逆で）描かれる。

#### 【0165】

##### c. 空間一分光的結合演算

上記で言及されたすべての分光的画像分析法では、アルゴリズムは分光データだけに適用される。分光的に処理されたデータを像として表示することの重要性は主として定性的であり、これにより、有用な像が使用者にもたらされる。しかし、分光像において固有的である空間一分光的な相関を利用するアルゴリズムを適用することによって、利用可能な画像化データをさらに意味のある方法で使用することもまた、適用に応じて可能である。空間一分光的な演算は、分光的画像分析アルゴリズムの最も威力のあるタイプを表す。一例として、下記の状況を考える：

#### 【0166】

サンプルが、 $k$  個の異なる蛍光体で染色された  $k$  個のセルタイプを含有する（この場合、用語「セル」は、生物学的なセルについて、そしてさらに「装置の視野内の領域」として両方に使用される）。それぞれの蛍光体は、異なる蛍光発光スペクトルを有し、 $k$  個のセルタイプの 1 つだけに結合する。 $k$  個のセルタイプそれぞれについて、セルあたりの平均蛍光強度を見出すことは重要である。この課題を達成するために、下記の手法を使用することができる：（i）像内の各画素を、そのスペクトルに従って、 $k+1$  個のクラス（ $k$  個のセルタイプ+バックグラウンド）のいずれかに属するとして分類すること；（ii）像を様々なセルタイプにセグメント化し、各タイプに由来するセルの数を数数すること；および（iii）各クラスが寄与する蛍光エネルギーを総和して、対応するクラスに由来するセルの総数で割ること。

#### 【0167】

この手法は、分光像および空間像の両方を使用する。関連する分光データは、特徴的なセルスペクトル（すなわち、分光的「特徴」）の形態を取り、一方、空間データは、その多くが眼に対して類似していると考えられる様々なタイプのセル（すなわち、セル小塊）に関するデータからなる。このタイプの状況に対する

理想的な測定タイプは分光像である。上記の状況において、セルは、その特徴的な分光の特徴によって区別され得る。従って、好適な点演算が、それぞれの画素が  $k+1$  個の値のいずれかに割り当てられる合成像を複製するために行われる。異なるセルタイプの蛍光発光スペクトルが、 $s_i(\lambda); i=1, 2, \dots, k$ 、 $\lambda \in [\lambda_1, \lambda_n]$  であると知られていること、そして各画素  $(x, y)$  における測定されたスペクトルが  $s_{x,y}(\lambda)$ 、 $\lambda \in [\lambda_1, \lambda_n]$  であることを仮定すれば、下記のアルゴリズムが、可能な分類方法（上記の工程1）である。

【0168】

$e^2_i$  を、セルタイプ  $i$  に結合した蛍光体の既知スペクトルからの測定スペクトルの偏差であるとする。このとき、最小二乗「距離」の定義を採用すると、下記のように表される：

【数6】

$$e_i^2 = \sum_{\lambda \in R_k} (s(\lambda) - s_i(\lambda))^2 \quad (6)$$

式中、 $R_k$  は、目的とする分光領域である。その後、像内の各点〔画素  $(x, y)$ 〕が、下記の基準（式7）を使用して、 $k+1$  個のクラスのいずれかに分類され得る：

【数7】

すべての  $i \in [1, k]$  について、 $e^2_i > \text{閾値}$  である場合：

点  $(x, y) \in \text{クラス } k+1$ 、(7)

$e^2_i < \text{閾値}$  であり、かつ  $\rho$  が、 $\min[e^2_i] = e^2_\rho$  である場合：

点  $(x, y) \in \text{クラス } \rho$

【0169】

この場合、上記の工程11および工程111（像のセグメント化および平均蛍光強度の計算）は、式6および式7に記載されるアルゴリズムに従って作成された合成像に対する標準的なコンピュータ視覚演算を使用して容易に行われる。

【0170】

別の方法は、各画素における測定スペクトル  $s_{x,y}(\lambda)$  を、 $k$  個の既知の蛍光スペクトル  $s_i(\lambda)$  ;  $i = 1, 2, \dots, k$  の線形結合として表現することである。この場合、下記の式を解く係数ベクトル  $C = [c_1, c_2, \dots, c_k]$  が見出される：

【数 8】

$$F = \min_{\lambda \in R_A} \sum (s(\lambda) - \hat{s}(\lambda))^2 \quad (8)$$

$$\text{ただし } \hat{s}(\lambda) = \sum_{i=1}^k c_i \cdot s_i(\lambda),$$

$dF/dc_i = 0$  ( $i = 1, 2, \dots, k$ ) について解く (すなわち、 $F$  を最少にする  $c_i$  の値を見出す) と、行列式

【数 9】

$$C = A^{-1}B \quad (9)$$

が得られる。この場合、 $A$  は、

【数 10】

$$a_{m,n} = \left[ \sum_{\lambda \in R_A} s_m(\lambda) \cdot s_n(\lambda) \right] \quad (10)$$

を要素とする  $k$  次元の正平方行列であり、 $B$  は、

【数 11】

$$b_m = \left[ \sum_{\lambda \in R_A} s_m(\lambda) \cdot s(\lambda) \right], \quad m, n = 1, 2, \dots, k \quad (11)$$

によって定義されるベクトルである。

【0171】

算術演算は、所与画素の 2 つ以上のスペクトルキューブおよび／またはスペクトル、あるいはライブラリーに由来する 2 つ以上のスペクトルキューブおよび／

またはスペクトルに同様に適用することができる。例えば、第1のスペクトルキューブデータおよび第2のスペクトルキューブデータに属する画素の対応する対の対応した波長の間に算術演算を適用して、例えば、2つのスペクトルキューブデータの平均化、時間変化の追跡、スペクトルの正規化などの目的のために得られる第3のスペクトルキューブデータを得ることを考える。

#### 【0172】

多くの場合、分光像に存在する対象物は、ある程度、化学的な構成成分および／または構造が互いに異なる。共分散行列または相関行列を作成することによって主成分分析を使用すると、これらの小さな差が増強される。

#### 【0173】

共分散行列を使用する主成分分析の簡単な説明を下記に示す。主成分分析のさらに詳しいことについては、MartensおよびNaes（1989）、多変数校正（John Wiley & Sons、英国）；およびEsbensen他編（1994）、多分散分析—実践、CAMOとしてのコンピューター支援モデル化およびその復元装置使用者ガイド（Trondheim、ノルウェー）が参照される。

#### 【0174】

従って、次に、波長 $\lambda_i$ （ $i=1, \dots, N$ ）における像の画素の強度は、その長さが画素数 $q$ に等しいベクトルと見なされる。 $N$ 個のこれらのベクトル（測定した波長毎に1つ）が存在するので、これらのベクトルは、 $q$ 行 $N$ 列の行列 $B'$ に配置することができる：

#### 【数12】

$$B' = \begin{matrix} & \begin{matrix} \text{波 長 番 号} \\ B'_{11} & \cdots & B'_{1N} \\ \vdots & & \vdots \\ \vdots & & \vdots \\ B'_{q1} & \cdots & B'_{qN} \end{matrix} \\ \begin{matrix} \text{画 素 数} \end{matrix} & \end{matrix} \quad (12)$$

#### 【0175】

行列  $B'$  の列のそれぞれについて、下記の平均が

【数13】

$$M_{i\cdot} = \frac{1}{q} \sum_{j=1}^q B'_{ji}; i = 1, \dots, N \quad (13)$$

定義され、そして別の正規化行列  $B$  が下記のように定義される：

【数14】

$$B = \begin{matrix} & \begin{matrix} \text{波 長 番 号} \\ B'_{11}/M_{1\cdot} & \dots & B'_{1N}/M_{1\cdot} \\ \vdots & & \vdots \\ B'_{q1}/M_{\cdot 1} & \dots & B'_{qN}/M_{\cdot N} \end{matrix} \\ \begin{matrix} \text{画 素 数} \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} & \end{matrix} \quad (14)$$

【0176】

共分散行列  $C$  が、行列  $B$  について定義される： $N \times N$  次元の  $C = B^T \cdot B$ 。 $C$  は対角化され、固有ベクトルおよび固有値が、 $C \cdot V_i = \mu_i \cdot V_i$  によって関連づけられる。この場合、 $V_i$  は  $N$  個の直交単位ベクトルであり、 $\mu_i$  は、 $i$  番目の単位ベクトル  $V_i$  の方向における分散を表す固有値である。一般に、最も低い成分が、画素の関数として最も大きな変動性を表す。

【0177】

積  $B V_i$  ( $i = 1, \dots, N$ ) は、直交基準の要素への分光像の投影であり、白黒像として別々に表示することができる。これらの像は、特定の波長でフィルター処理された通常の白黒像から明らかでない特徴を明らかにすることができる。

【0178】

実施例3

運動する対象物の分光的画像化

本発明により、好ましくは干渉計型分光画像化装置によって集められた眼の分

光像が提供される。

【0179】

測定を行うために、干渉計型分光画像化装置は、カメラまたはビデオカメラのスナップ写真と比較したときに、それよりも相当長い時間である約5秒から60秒まで変化する時間で試験対象物の数フレームを集めなければならないので、眼のような動く対象物の分光的画像化は、そのような対象物の像を不鮮明にし、そしてその各画素のスペクトルを計算するために使用されるアルゴリズムの中断をもたらす。

【0180】

実際には、米国特許第5,539,517号に開示された装置を使用しながら、最も良い結果を得るために、試験対象物が実質的に静止していることを確保しなければならない。

【0181】

これは、分光的画像化が、Schroeck他(1996)、ヒト染色体の多色分光的核型分析、Science、273:494~497に開示されているような染色体の着色核型分析または着色バンド化のために使用されるときなどの多くの適用において実際に当てはまる。しかし、他の適用では、動く対象体の分光的画像化が必要とされる。これは、例えば、試験対象物が生物の器官(例えば、ヒトの眼またはその特定の領域もしくは組織)であるときに当てはまる。

【0182】

静止していない生体器官の分光像を測定する多くの試みはいずれも、人為的な結果および歪んだ分光像データまたは特にノイズの多い分光像データをもたらす。そのような像がフィルター型または回折格子型の分光的画像化装置を使用して取得される場合、空間像の位置決め法が、最も良い結果を得るためには必要である。それにも関わらず、これらの分光像は、背景の節で記載されているような様々な限界を受け、従ってあまり好ましくない。

【0183】

一方、そのような像が、他の分光的画像化システムを上回る多数の長所を有する干渉計型分光的画像化装置によって取得される場合、空間位置決めだけでなく



、分光補正もまた必要とされる。

#### 【0184】

国際特許出願PCT/US97/08153(1997年5月12日出願；これは、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれる)には、干渉計型分光的画像化装置に対する空間位置決めおよび分光補正が教示されている。

#### 【0185】

米国特許第5,539,517号および他の刊行物[例えば、(i) Schroeck他(1996)、ヒト染色体の多色分光的核型分析、Science、273:494~497；(ii) Malik他(1996)、定量的細胞学に対するフーリエ変換多要素分光法、J. of Microscopy、182:133~140；(iii) MalikおよびDishi(1995)、メラノーマ腫瘍のALA媒介PDT：新規な分光的画像化システムによって決定された光増感剤相互作用、腫瘍の処置および検出に対する光学的方法の議事録：光力学的治療における機構および技術IV、1995年2月4日~5日、San Jose, CA, SPIE、第2392巻、152頁~158頁；(iii) Malik他(1994)、分光法を画像化と組み合わせた新規な分光的画像化—生物学に対する適用、生物医学における光学技術および画像化技術の議事録、1994年9月8日~9日、Lille, フランス, SPIE、第2329号、180頁~184頁；(iv) Malik他(1996)、1個のメラノーマ細胞におけるホトボルフィリンのフーリエ変換多重分光法および分光的画像化、Photochemistry and photobiology、63:608~614；および(v) Soenksen他(1996)、無傷のラット脳における画像化酸素計としての新規な生物画像化システムの使用、ガンおよび他の疾患を診断するためのレーザー分光法および光分光法における進歩IIIの議事録、1996年1月29日~30日、San Jose, CA, SPIE、第2679号、182頁~189頁]には、分光的画像化デバイスおよび分光的画像化方法が教示されている。この場合、試験対象物の表面からの光が光学的開口部または対物レンズによって集められ、干渉計を通過する。その際、光は、干渉計内に

いて2つの干渉性光線に分割され、その後、検出器の表面が対象物の表面の実像を表すように、検出器エレメントの表面を有する二次元の検出器アレイデバイス（例えば、UVから可視までの範囲のCCD）上に収束光学系によって収束させられる。

#### 【0186】

検出器アレイの多くの連続したフレームから得られる、検出器アレイの各検出器フレームおよびすべての検出器エレメントからのシグナルは記録され、同時に干渉計は検出器フレームと同調して走査される。

#### 【0187】

干渉計の各位置において、検出器エレメントがその対応するピクチャーエレメント（画素）を認める2つの分割ビーム同士の光路差（OPD）は、既知の方法で変化しているので、走査が終わったとき、各画素から集められるシグナルは、その特定画素に対する光路差（OPD）の関数としての光の強度である干渉像と呼ばれる関数を形成する。干渉計の速度は一定であるので、CCDのフレーム時間は一定であり、OPDは干渉計の角位置に比例し、OPDサンプルは等間隔である。

#### 【0188】

フーリエ変換分光法がよく知られた教示により、この干渉像の関数に適用される数学的フーリエ変換演算により、スペクトル（すなわち、問題とする画素によって放射される波長毎の光の強度）が得られる。

#### 【0189】

干渉像の関数は対象物表面のすべての画素について知られているので、このようにして集められた干渉像のすべてにフーリエ変換を適用することによって、スペクトルをその画素のすべてについて計算して知ることができる。

#### 【0190】

米国特許第5,539,517号には、それぞれによって対象物の分光像が測定され得る分光的画像化デバイスおよび分光的画像化方法の実施形態がいくつか教示されている。そのようなデバイスは、その特許において使用された干渉計のタイプが互いに異なっている。

【0191】

一般に、どのような干渉計が使用されたとしても、干渉計走査の任意の1つの位置において、OPDは、軸上の光線と軸からずれた光線とについて異なっており、その結果、OPDが同じフレームにおいて画素毎に異なっていることはよく知られている。

【0192】

例えば、John Chamberlainによる「干渉分光法の原理」(John Wiley & Sons, 1979年、217頁、式8.1aおよび式8.1b)において説明されているように、マイケルソン干渉計では、OPDは下記の式に従って変化する：

【数15】

$$(15) \quad OPD_{\alpha} = OPD \times \cos \alpha$$

式中、 $\alpha$ は、軸上の光線と軸からずれた光線との間の角度である。

【0193】

式15により、特定の画素に対するOPD依存性は比較的小さい。実際、式15において、 $\alpha$ は小さな角度であり、従って、項 $(\cos \alpha)$ は、 $\alpha^2$ のようにゆっくり変化する。

【0194】

しかし、図2に示される干渉計などの三要素干渉計では、OPDはより早く変化する。すなわち、米国特許第5,539,517号の第13欄の式31に示されているように、(水平方向における像の中心からの対応する画素の距離の投影に等しい)水平方向における光線の入射角の投影と比例的に変化する。

【0195】

この事実は、干渉計型分光的画像化装置の場合、2つの重要な結果を有する。

【0196】

第1に、走査が終了したときに、フーリエ変換アルゴリズムによってスペクトルを再構築することができるように、OPD軌道をすべての画素およびすべての検出器フレームについて保たなければならない。これは、(1)——を知るこ

とによって行われる。

#### 【0197】

第2に、調べている対象体が測定中に動く場合、様々なフレームの空間的位置決めが失われ、各フレーム内における各画素の実際のOPDは、対象物が静止している場合に有しているOPDと異なる。従って、そのような対象物の分光像が、測定時のその動きを無視して計算され、そして対象物が、集められたデータを使用して、例えば、分光範囲の一部またはすべてにわたって定義された赤－緑－青（RGB）関数によって表示される場合、（i）像は、測定時の空間的位置決めが失われているために不鮮明になり、そして（ii）計算されたスペクトルは、実際のスペクトルを表さず、これらのスペクトルは、非常にノイズが多く、フーリエ変換において誤った（すなわち、位置決めされていない）OPDが使用されるために一致しない。

#### 【0198】

動く対象物の分光像を得るために使用され得る干渉計型分光的画像化に必要な空間位置決めおよび分光的補正に対する方法を説明する前に、静止状態の対象物を測定することに関する先行技術の方法を記載する。

#### 【0199】

例えば、静止している対象物の測定は下記の工程を含む。

#### 【0200】

最初に、分光的画像化デバイスが、調べられている対象物について調整され、焦点を合わせる。

#### 【0201】

2番目に、干渉計が、CCDによって対象物の連続したフレームを取得し、保存しながら、等間隔のOPD幅で走査される。

#### 【0202】

3番目に、そのデータは、対象物の像のすべての画素に対する干渉像の関数に（例えば、ソフトウェアによって）整列される。

#### 【0203】

4番目に、好ましくは、ウィンドウ処理またはアボディゼーションと呼ばれる

いくつかのよく知られた前処理工程 (Chamberlain (1979)、干渉分光法の原理、John Wiley & Sons、131頁以降を参照のこと) が、理論的な連続した干渉像の関数の代わりに、離散した有限のデータ集合である測定データが使用できるようにデータを正規化するために行われる。

#### 【0204】

5番目に、より多くの補間されたデータでスペクトルが満たされ、そして高速フーリエ変換アルゴリズムを使用するために、典型的には「ゼロ充填」手順が行われ、その結果、各干渉像のデータ数が、元のデータ数の2乗に等しい多数の点にそろえられる (Chamberlain (1979)、干渉分光法の原理、John Wiley & Sons、131頁以降を参照のこと)。

#### 【0205】

6番目に、複素数 (実数部および虚数部) のフーリエ変換が、干渉像のそれぞれについて高速フーリエ変換アルゴリズムを適用することによって計算される。あるいは、しかしあまり好ましくないが、直接的なフーリエ変換が適用される。後者の場合には、「ゼロ充填」を必要としない。

#### 【0206】

7番目に、すべての画素のスペクトルが、そのようにして得られた複素関数、すなわち、OPD、波長の逆数である波数  $\sigma$  ( $\sigma = 1/\lambda$ ) に対する共役パラメータの離散した値について定義される関数のモジュール (長さ) として計算される。

#### 【0207】

高速フーリエ変換アルゴリズムは計算時間を非常に大幅に短くするが、OPDが等間隔であるとき、そして干渉像が定義される点の数が2乗に等しいときにだけ使用することができる。このため、直接的なフーリエ変換アルゴリズムは一般には使用されない。

#### 【0208】

動く対象物の分光像を得るために使用され得る干渉計型分光的画像化に必要な空間位置決めおよび分光的補正に関する方法を下記に記載する。

#### 【0209】

下記の説明は、ランダムまたは非ランダムな運動で、画像化装置の視線に対して実質的に直交する平面において剛体的かつ直線的に動く対象物に関する。すなわち、対象物は、分光の画像化装置を介して見たときに、その部分のすべてがその形状およびサイズならびにその相対的な距離が維持されているような方法で動く。

#### 【0210】

従って、面を変化させることなく（すなわち、対象物が焦点内に留まるように、装置に近づくことなく、あるいは装置から離れることなく）ランダムな方向で剛体的に動く対象物の場合、本発明の方法による測定工程は下記の通りである。

#### 【0211】

最初に、分光の画像化デバイスが、調べられている対象物について調整され、焦点を合わせる。

#### 【0212】

2番目に、干渉計が、CCDによって対象物の連続したフレームを取得し、保存しながら、CCDフレームと同調して一定速度で走査される。しかし、上記の先行技術の説明とは逆に、対象物の運動のために、得られるOPD幅は、本質的には、上記に記載されているように等間隔ではない。この場合、連続したOPDの間の差はランダムである。これは、干渉計と対象物の一緒になった運動の結果であり、干渉計の位置および速度に対する対象物の瞬間的な位置および速度に依存して増減し得る。これは負になる場合さえある（これは、あるデータ点からその隣の点までOPDが低下することを意味する）。そして、運動が視野よりも大きくなる場合、あるいは運動が視野よりも大きい突発的な移動であるが、直ちに前の位置に戻る場合、データ点が完全に失われることになり得る。OPD軸のいくつかの領域において、データ点が密集し、そして別の場合にはまばらになる。

#### 【0213】

3番目に、そのデータは、像のすべての画素に対する干渉像の関数に（例えば、ソフトウェアによって）整列される。しかし、この場合、ブッキンギングはより複雑になる。この工程を達成するために、基準として採用されたフレームに対する、測定された全フレームの空間並進ベクトルを最初に見出さなければなら

ない。このようにして、各フレーム内のすべての画素に対する実際のOPDを見出すことができる。これは、本発明による方法の非常に重要な工程であるので、下記においてさらに詳しく説明される。

【0214】

4番目に、ウィンドウ処理またはアポディゼーションと呼ばれるいくつかのよく知られた前処理工程が、理論的な連続した干渉像の関数の代わりに、離散した有限のデータ集合である測定データのデータが使用されるようにデータを正規化するために行われる。

【0215】

5番目に、ここで、方法は2つの選択肢に分けられる。第1の選択肢により、各画素の測定された干渉像は、さらに補間されず、その対応するフーリエ変換を計算するために直接的なフーリエ変換アルゴリズムとともに使用される。これに対して、第2の選択肢により、各画素の測定された干渉像は、等間隔に配置されたOPD値を達成するために補間され、そのフーリエ変換を計算するために高速フーリエ変換アルゴリズムとともに使用される。それぞれの選択肢は、様々な長所および短所を有する。速度は後者の方が大きい、相関によって誤差が導入されるので、データの信頼性は前者の方が大きい。

【0216】

6番目に、各画素に対する複素数（実数部および虚数部）のフーリエ変換が、上記の5番目の工程のもとで行われた選択肢の選択に依存して、直接的なフーリエ変換アルゴリズムまたは高速フーリエ変換アルゴリズムを干渉像のそれぞれに適用することによって計算される。

【0217】

7番目に、すべての画素のスペクトルが、そのようにして得られた複素関数、すなわち、OPD、波数 $\sigma$ に対する共役パラメータの離散した値について定義される関数のモジュール（長さ）として計算される。

【0218】

フーリエ変換の理論、および測定された干渉像から出発して、実際の物理的スペクトルに対する近似として数学的スペクトルをコンピューター処理する数学的

工程のさらなる詳細については、Chamberlain (1979)、干渉分光法の原理 (John Wiley & Sons、これは、本明細書中において全体が示されているかのように参考として組み込まれる) などの教本が参照される。

#### 【0219】

Chamberlain (1979) の第2章、第4章、第5章および第6章のいくつかの強調された部分には、フーリエ変換操作の下記の基礎および関連する検討が記載されている。関数  $f(k)$  とそのフーリエ変換  $F(x)$  との間のフーリエ積分の関係が31頁に示されている。原理的には、 $f(k)$  および  $F(x)$  はその変数の連続関数であるが、実際には、それらは、離散した値に對することが常に知られている。その結果、フーリエ積分は、55頁に示されているように無限和によって近似される。この無限和は、その後、57頁に示されているように有限和に置き換えられる。電磁放射線の場合における完全な干渉像関数および実際の干渉像関数が96頁および104頁に示されているように導かれる。物理的スペクトルと数学的スペクトルとの関係が127頁に示されており、サンプリング理論および位相誤差補正が6.7節〜6.11節に示されている。最後に、高速フーリエ変換アルゴリズムが第10章に詳述されており、離散間隔がすべて等しいときにだけ機能することが示されている。しかし、この演算は、直接的なフーリエ和よりも早い。

#### 【0220】

上記に記載された方法の第3工程は多くの代替的な方法で達成され得ることが、当業者により理解される。これらの代替法の1つを下記に示す。

#### 【0221】

最初に、フレームの1つが基準フレームとして定義される。原理的には、どのフレームが基準として選択されるかは重要ではない。しかし、実際には、選択されたフレームとそれ以外のフレームのすべての間での全体的な空間重なりが最大になるように、並進ベクトルの集合に関してはほぼ中央に位置するフレームを選択することがより好ましい。従って、基準フレームを選択することによって、測定されたフレームのそれぞれに對する並進ベクトルを見出すことが助けられる。



## 【0222】

2番目に、第1のフレームと基準フレームとの強度差である減算像が表示される。

## 【0223】

3番目に、第1のフレームが、強度差を常に表示しながら、表示された減算像がどこでも実質的にゼロになる位置、または表示された減算像が実質的に特徴を有しない位置が見出されるまで左右方向および上下方向に小さい間隔で動かされる。運動が完全に剛体的である理想の場合、減算像は、重なった画素のすべてでゼロになる。しかし、実際には、常にわずかなパターンが存在する。その場合、最も良い位置は、このパターンが強度において最少になる位置である。経験により、肉眼によって実質的にゼロの位置を見出すことは極めて容易であることが実証されている。空間的位置決めのわずかな喪失により、2つのフレーム間の差が強調され、従ってその差は検出することが容易であるからである。この手順は、様々な知られているアルゴリズムを使用して自動化することができる（例えば、Anil K. Jain (1989、デジタル画像処理の基礎、Prentice-Hall International and system sciences science、400頁～402頁を参照のこと)。しかし、それらのフレームに重なった干渉縞が存在するために、干渉縞抑制アルゴリズムを、フレームの自動的な空間位置決めの前に用いることが好ましい。

## 【0224】

4番目に、第1のフレームに対する並進ベクトルが記録される。

## 【0225】

5番目に、この手順が、測定されたさらなるフレームのすべてについて繰り返される。

## 【0226】

最後に、位置に対するOPD依存性（これはすべての干渉計について特異的な依存性である）を知ることによって、すべてのフレームにおけるすべての画素に対するOPDベクトルが計算され、保存される。

## 【0227】

測定時に生じ得る問題および最終結果に影響する問題は、主として、対象物の動きの大きさに関連している。この方法が有用であるためには、運動の大きさは大きすぎないことが好ましい。特に、多数の考えられる問題が生じ得る。

#### 【0228】

第1に、干渉像の領域全体が失われることがあり、これにより、(補間する場合)は補間することが非常に困難になる。

#### 【0229】

第2に、干渉像の中心位置が完全に失われた場合には、フーリエ変換を計算することができない。

#### 【0230】

最後に、調べられている対象物の運動のために、(運動に対する補正を行った後の)実際のOPD幅がナイキスト条件(装置の感度の最低波長の $1/2$ )よりも大きくなった場合には、誤った結果が持ち込まれることがある。

#### 【0231】

それにも関わらず、補正処理が行われることがある。そのいくつかを下記に示す。

#### 【0232】

第1に、中心位置が存在する場合、干渉像の中心を見出すことは通常容易である。この場合、干渉像が対称的であれば、その一方の面におけるデータ点を、反対側の面に反転させ、プロセスにおける空所を満たすことができる。

#### 【0233】

第2に、必要とされる分光分解能および測定時間と矛盾しない最も小さいOPD幅が選ばれる。これは、再度ではあるが、干渉像における大きな空所をもたらさない傾向を有する。

#### 【0234】

第3に、干渉計の走査が2回または3回繰り返され、その後、そのデータが、1回の測定で測定されたかのように結合させられる。従って、1つのOPDが走査のいずれかで失われている場合、別の走査では失われていないという可能性が(ランダムな運動の場合には)存在する。

## 【0235】

第4に、フレーム内のOPDが一方向（例えば、水平）でのみ変化する干渉計において、そして対象物の運動が一方向のみである場合（例えば、ヒトの眼は優先的に無意識的な水平運動を示す）、OPD勾配が対象物の運動方向に対して直交するように、装置が光学軸の周りを回転することを確保する。このようにして、運動はフレームの空間位置決めに影響を及ぼすだけであり、干渉像はほとんど影響を受けないままであり、これにより、誤差源の1つが著しく低下する。

## 【0236】

第5に、特徴のない対象物の場合、すべての画素はいかなる場合においても等価であるので、運動は結果に大きく影響しないことが予想される。

## 【0237】

最後に、下記のことを区別しなければならない：(i) ある面において剛体的かつ直線的に運動する対象物、すなわち、分光的画像化装置を介して見たときに、その部分のすべてがその形状およびサイズならびにその相対的な距離を一定に保つように動く対象物、および(ii) その部分のすべてがその形状およびサイズを保っているが、部分間の相対的な距離が時間で変化し得るように、ある面において直線的に運動する対象物。明らかに、前者の場合は後者よりも単純である。さらに、妥当な解が前者について見出された場合、後者は、一般に、対象物を、それぞれが別々に剛体的に運動するが、互いに対して運動し得る個々の領域にセグメント化し、その後、前者の場合の解をその個々の領域に適用することによって解くことができる。

## 【0238】

上記に記載された検討は、ある種のタイプの運動について、特に、剛体的な直線運動（ランダムまたは非ランダムの両方）について有効であることに留意しなければならない。しかし、上記に記載された検討のいくつかは、他のタイプの運動に対して、例えば、非剛体的および／または非直線的な運動に対して一般化され得ることは明らかである。いずれの場合においても、装置の視線に対して直交している軸の周りの対象物の回転は、原理的には解決することができない。対象物の各部分が、測定中に形状を変化させて、視界から消え、その後、明らかに測

定は不完全になるためである。

【0239】

当業者によって理解されているように、動く対象物の問題を解くことは、固有的に等間隔になっていない値について定義された干渉像のフーリエ変換を計算することと等価である。この問題は電波天文学において知られている（合成画像化（1986）、Perley、SchwabおよびBridle、国立電波天文学天文台夏期スクールのレポート、72頁、Greenbank、W. Virginiaを参照のこと）。この場合、低いOPD範囲にデータが固まって、これにより、弱い点源の検出を困難にする大きなうねりが像強度に持ち込まれる。

【0240】

明らかに、生体組織の場合、分析される組織を完全に動かないように保つことは、不可能でない場合でも、一般には困難である。これは、患者の呼吸、鼓動、無意識の動きなどのためである。組織自体を外部からの機械的な手段（例えば、角膜手術のときに眼を静止状態に保つための特別なホルダー）によって強制的に静止させた場合でさえ、血液が血管内を循環しているという単なる事実により、小さな動きが試験組織に持ち込まれる。この場合、特に、対象物が顕微鏡によって拡大されているときには、分析領域の動きもまた拡大される。

【0241】

米国特許第5,539,517号に教示されているような干渉計型分光の画像化装置は、記載された空間位置決めおよび分光的補正と組み合わせて、すなわち、画像化装置がもたらす分光情報に基づいて、調べられている対象物の動きについて空間的および分光的の両方で補償して、網膜血管におけるヘモグロビンの酸素飽和度レベルおよびそこにおけるヘモグロビン濃度の非侵襲的な評価を可能しているだけでなく、画像化装置がもたらす画像化情報のために、網膜虚血を検出してマッピングするために使用することもできる。主成分アルゴリズムまたはニューラルネットワークアルゴリズム（これらに限定されない）などの改良された分光分析アルゴリズムと結合させると、種々の網膜障害段階の分類、および例えば、糖尿病患者の処置分類化に対して有用であることも証明される。

【0242】

生体組織内の多くの化学物質が、血管の機能発現、および代謝に関連している。従って、網膜血管に対する主要素が、オキシ形態およびデオキシ形態のヘモグロビンの濃度によって測定され得る酸素であるとしても、重要な情報は、 $\text{NAD}^+$ 、 $\text{NADH}$ 、フラビン、種々のチトクローム、種々のオキシダーゼ、種々のレダクターゼなどの他の構成成分の濃度を測定することによってもまた得ることができる。

#### 【0243】

組織のそのような化学的構成成分を分光的に検出することに関して記載された多くの先行技術を検討し、反射における吸収ピーク、UVまたは青色光における蛍光ピーク、単波長励起または多波長励起を、それらの濃度と相関させると、米国特許第5,539,517号により教示されているような干渉計型分光的画像化装置は、記載された方法と組み合わせて、静止していない生体器官／組織におけるそのような構成成分の1つまたは2つ以上の濃度を同時にマッピングするために使用できると考えられる。画像化装置が操作される特定のハードウェア形態により、得られる情報のタイプおよび量が決定される。

#### 【0244】

例えば、最も簡便で、最も直接的な形態は、画像化装置が眼底カメラのCCDポートに取り付けられた場合である。その結果、網膜が画像化され、そして眼底カメラの同じ広域白光源が、網膜からの反射光を測定するために使用される。この場合、酸素濃度が、Deloriアルゴリズム [Delori (1995)、Appl. Optics, 27:1113~1188、およびAppl. Optics, 第28巻、1061; Delori他 (1980)、Vision Research, 20:1099] を使用して測定され得るか、あるいは同様に、画像化された網膜の全面素に拡張され得る。干渉計型分光的画像化装置に基づく、より複雑なシステムには下記がある：(i) 自己蛍光の分光的画像化；(ii) UVまたは青色光の蛍光励起を使用する分光的画像化；(iii) 次の波長において、1波長で、同時に、または連続してレーザーで励起された蛍光を使用する分光的画像化 (650、442、378、337、325、400、448、308、378、370、355、または同様の情報をもたらす任意の他の

等価な波長)。

【0245】

これらの形態は、いくつかの方法で、別々に組み立てることができ、あるいは同じ装置において任意の数の組合せで組み立てることができる。装置は、光源、眼底カメラ、およびデータを解釈して、そのデータを眼科医に対して有用な方法で表示するためのコンピューターおよびソフトウェアを含む分光的画像化装置から構成される。

【0246】

白色光反射、自己蛍光、単波長連続波レーザー励起蛍光または多波長レーザー励起蛍光のすべての場合において、サンプルは照らされ、分光像が測定される。

【0247】

パルスレーザー照明の場合、分光的画像化装置の作動方法は、わずかに変更されて、装置を操作するためには、基本的で実質的ではないが、重要である若干のハードウェアの変更を必要とする。これらの変更を下記に示す。

【0248】

単パルスレーザーで励起された蛍光分光的画像化の場合、レーザーパルスおよび画像化装置のCCDのフレーム取得は干渉計の走査角と同調させられ、その結果、それぞれのパルスにおいて、干渉計はステップを進めて、新しいフレームがコンピューターによって集められる(この数がフレーム毎に変化しない限り、数個のパルスもまた一般にはそれぞれのフレームに使用され得る)。このようにして、各OPD値において、干渉像の値はレーザーの同じパルス数に対応する。これは、同じ総照明強度で各フレームを取得することを確実にするために必要である。そうでなければ、各フレームは、異なる数のレーザーパルスから生じる蛍光を測定し、干渉像を歪ませる。

【0249】

数パルスのレーザーで誘導される蛍光分光的画像化の場合、作動方法は下記の2通りの方法であり得る：(i)各レーザーに対する全スペクトルキューブを連続して上記のように別々に集める；これは、測定時において1つだけのレーザーが活性化され、そして終了時には、各レーザー波長について測定された1つのス

ベクトルキューブが存在することを意味する；そして（i i）干渉計およびフレーム取得と同期して連続的に各レーザーをパルス発振し、その結果、すべてのレーザーが干渉計の次段階の前に連続して切り替えられ、そして次のフレームが取得される；この場合、終了時に、1つのスペクトルキューブだけが測定される。

#### 【0250】

情報はすべて分析および解釈されなければならない。最も重要なアルゴリズムは、得られた強度を、異なる波長の間で、そして像の異なる画素の間で比較するタイプのものである。このようなアルゴリズムは、強度の変動、ならびに組織内の異なる領域間の比、および異なる波長間の比を考慮しなければならない。この方法は非常に敏感であり、そして大量の量的情報を提供するので、スリット光源画像化（白色光またはフィルター処理光）の代わりにすることができる。

#### 【0251】

他の適用は、当業者には明らかである。これには、脈絡膜虚血、急性扇形脈絡膜虚血、虚血性視神経障害、角膜および虹彩における問題などによる視覚喪失、ならびに異なる起源の白色光または蛍光のいずれかを使用する画像化技術によって今日分析されている多くの他の適用が含まれる。

#### 【0252】

米国特許第5,539,517号に従った分光的画像化装置は、内視鏡および腹腔鏡を含む任意の画像化光学装置に取り付けることができるので、除去される疾患組織を正確に定めるために、切断開始部、停止部の決定を助けるために、そしてすべての疾患組織が手術手技時に除かれたかどうかを判断するために、手術前、手術時または手術後に外科医に対する助けとして使用することができる。これらの分光的画像化装置は、使用者が理解し、決定し、かつ実行するために、化学物質の組成によって組織の性質を分析して、次にその分光的特性に関連させ、そして視覚的マップ（通常は、強調されたマップ）を提供するのに本質的に適している。

#### 【0253】

ガン性組織をインビボで検出する場合、ハードウェア形態ならびに含まれる分析アルゴリズムおよび表示アルゴリズムのタイプはともに、上記に記載された眼

科学例と非常に類似している。その差は、集光光学装置（例えば、眼底カメラの代わりに異なるタイプの内視鏡）においてであり、検出に関与するいくつかの基本的な分子成分のタイプにおいてである。酸素濃度などのこれらのいくつかは、おそらくは共通しており、さらなる成分は、コラーゲンおよびエラスチン、細胞核内の遺伝物質（DNA、クロマチンなど）などである。多波長またはパルス励起の場合における照明および同調の条件もまた類似している [Pitris 他、SPIE による European Biomedical Optics Week (1995年9月12日～16日、バルセロナ、スペイン) で発表された論文]。

#### 【0254】

これらの例のすべてにおいて、空間位置決めおよび分光的補正が必要であり、記載された方法によって提供される。

#### 【0255】

空間位置決め法および分光的補正法の威力が下記においてさらに説明および例示される。

#### 【0256】

空間位置決めおよび分光的補正一像に対する効果：図4aは、SPECTRA CUBE システムを使用するが、本発明の方法に従って記載されているような空間位置決め法および分光的補正法を用いていない、健康人の右眼の網膜の視神経円板の分光像を表す。一方、図4bは、本発明による空間位置決め法および分光的補正法を行った後の正に同じ像を表す。

#### 【0257】

両方の像において、視神経円板は、視神経に酸素および他の栄養分を与える血管（小動脈）と、代謝時に生じた老廃物および二酸化炭素を除く血管（静脈）とに沿った像の中央部がより明るいようである。しかし、この2つの像を比較して明瞭に明らかであるように、測定時の目の動きのために、図4aの像は非常に不鮮明である。空間位置決めおよび分光的補正が適用された本発明の方法による補正処理により、図4bに示されているように、はるかにより鮮明な像が得られた。



## 【0258】

さらに、図4 aおよび図4 bに表された像は、直接的な方式ではないが、分光情報をも表している、組織の空間的組織化のみを示していない。すなわち、各画素が、そのスペクトルに従い、そして予め選択されたRGB関数に従って、対応する強度のRGB色で示されているように、像に存在する種々の色が、RGBアルゴリズムを像の各画素のスペクトルに適用することから得られている。図4 aに示される像の画素に関連する歪んだスペクトルの結果として、下記においてさらに明らかにされているように、RGB関数は、いずれかの像に適用されたときに異なる結果をもたらすことは明らかである。

## 【0259】

この実施例は、調べられている動く対象物（この場合には眼）の鮮明で有益な像を得るためには空間位置決めおよび分光的補正が重要であることを強調している。

## 【0260】

下記の例は、調べられている眼の選択された領域から意味のある分光情報を得るためには分光的補正が重要であることを特に明らかにしている。そのような情報は、調べられている組織の代謝状態などに関する情報を得るために用いることができる。

## 【0261】

分光的補正—干渉像に対する効果：図5 aは、図4 aに表された像の1つの画素（ $x=112$ 、 $y=151$ ）について計算された干渉像の一部を表す。すなわち、これは、本発明の方法に従って記載されているような空間位置決め法および分光的補正法を用いていない。一方、図4 bは、本発明による空間位置決め法および分光的補正法を行った後の正に同じ画素の干渉像の対応する部分を表す。

## 【0262】

図4 aの干渉像を調べると、（等間隔の時間で測定された）関数像の左部および中央部が典型的な干渉像に類似しており、これに対して関数像の右部は全体的に非典型的であることが明らかにされる。矢印で示される局所的な最大値は、調べている対象物の突発的な動き（例えば、眼の断続的な動き）のためである。シ

グナルの特徴付けられない増大は、対象物が静止したままである状況と比較して、測定されている対象物における異なる点が、その元の場所でないところに突然現れ、それにより干渉像の関数に対する異なる値がもたらされたという事実のためである。

#### 【0263】

それにも関わらず、図5bに示されているように、本発明による空間位置決め法および分光的補正法が適用された後では、同じ画素の干渉像の関数は典型的であるようである。

#### 【0264】

図5bにおいて認めることができるように、補正された干渉像は良好な挙動を示している。この干渉像は、図5aの補正されていない干渉像を特徴付ける誤った不連続性または特徴のない部分を有しない。

#### 【0265】

しかし、図5bの補正された干渉像は、この場合、一様でない間隔で定義されている。例えば、フレーム番号107付近では、データ密度が低い。これは眼が干渉計の走査方向とは逆の方向に動き、それによりその付近のOPD間隔が増大したことを意味する。これに対して、形成された人工的なフレーム番号であるフレーム番号109.5付近では、干渉計の走査方向と同じ方向における眼の運動の大きさにためにデータ密度がより大きくなり、その付近のOPD間隔が低下していることが認められる。

#### 【0266】

従って、特定画素の物理的スペクトルを近似するためにフーリエ積分を行うことができる方法がいくつか存在する。1つの方法により、特定のOPD値の間を補間して、その後、等間隔のOPD値を有する新しい干渉像を定義することができる。従って、高速フーリエ変換アルゴリズムの使用により、その画素の物理的スペクトルを近似することが可能になる。別の方法により、フーリエ積分を、式(16)を使用して、それ自身の間隔に従って重みを付けた干渉像の値の和として計算することができる：

#### 【数16】

$$(16) \quad f(\sigma) = 1/K \cdot \sum F(x_i) \Delta_i e^{i \sigma x_i}$$

式中、Kは定数であり、 $f(\sigma)$ は波長 $\lambda (= 1/\sigma)$ におけるスペクトルの値であり、 $\Delta_i$ は $x_i$ におけるOPDと $x_{i+1}$ におけるOPDとの差である。物理的スペクトルを近似するさらなる方法が存在し得ることは当業者には明らかである。例えば、合成画像化(1986)、Perley、SchwabおよびBridle、国立電波天文台天文台夏期スクールのレポート、72頁、Greenbank、W. Virginiaに記載されるような方法などである。

【0267】

分光的補正スペクトルに対する効果：図6aは、本発明の方法に従って記載されているような空間位置決め法および分光的補正法を用いていない、図4aの像から導かれる5つの隣接する画素のスペクトルを表す。これらの画素のうち、4つは、図5aにその干渉像が示されている画素である5番目の周りに位置している。一方、図6bは、本発明による空間位置決め法および分光的補正法を適用した後の同じ5つの画素のスペクトルを表す。575nm付近の落ち込みは、オキシヘモグロビンの吸収に特徴的である。

【0268】

図6aおよび図6bのスペクトルを比較すると、2つの現象が認められる。第1に、対応するスペクトルは、図6bと比較した場合、図6aにおいてよりノイズが多い。第2に、図6bに示されているように本発明の方法を実施したとき、画素毎に、一様なパターンにおけるスペクトルの変化は、分光範囲全体にわたって予想されるなめらかな挙動を示し、これに対して、そのような挙動を図6aのスペクトルでは認めることができない。

【0269】

従って、これらの例は、調べられている動く対象物に由来する意味のある干渉像およびスペクトルを得るために分光的補正が重要であることを強調している。

【0270】

干渉抑制によって助けられるフレームの空間位置決め：ランダムに動く対象物の生データは、干渉計による分光的画像化装置によって測定されたとき、最も

良い最終的なスペクトルキューブを得るために、フーリエ変換が画素の干渉像について計算される前に前処理しなければならない。

#### 【0271】

これは、本明細書中に記載されているようなサニャック型干渉計または類似したタイプの干渉計に基づく分光的画像化装置では、干渉像のデータ点に対応する瞬間の光路差(OPD)は、特定のCCDフレームだけでなく、そのデータ点が参照する特定の画素にも依存しているという事実のためである。

#### 【0272】

その結果、対象物が測定中の動いた場合、対象物上の点が占める画素は、対象物が静止している場合と異なり、そして補正が使用されない場合、フーリエ変換アルゴリズムは、そのデータ点に対して誤ったOPDを使用する。得られる分光像キューブは、いくつかの手段によってアルゴリズムが作成されて、それぞれのデータ点に対する適切なOPDが不適切なデータ点の代わりに使用される場合には大きく補正することができる。適切なOPDをそれぞれの干渉像データ点について見出すためには、(i)それぞれの取得フレームの空間位置決めおよびその位置決めベクトルの記録、および(ii)位置決めベクトルおよびOPDの位置依存性に基づいた各データ点に対する実際のOPDの計算が必要とされる。

#### 【0273】

しかし、この位置決めが自動的に行われるときには、不可能ではないが、フレームの位置決めをより困難にする1つの物理的現象(干渉縞の出現)が存在する。図7aに示されているように、干渉縞は、干渉計の走査位置に依存して、干渉縞が現れるフレームに対して位置をわずかに変化させる、フレームに重なった強度うねりの直線状の縞である。このような縞の原因は、干渉計を通過するときの光線の強め合う干渉(明るい縞)および弱め合う干渉(暗い縞)のためであり、そしてその形状(光学的配置に依存して、垂直または水平な直線)は、垂直線(または水平線、それぞれ)における画素のすべてがどの走査画素についても同じOPDを通り、その結果、(同じ波長の光について)同じ量の干渉を受けるという事実のためである。フレーム毎の位置の変化は、特定画素に対する干渉の強め合うレベルまたは弱め合うレベルが走査中の干渉計の位置に従って変化するとい

う事実のためである。これらの縞は、走査されたフレームを眼によって次々に重ねて位置決めするときにはあまり厄介にならない。干渉縞にも関わらず、それ以外の特徴（例えば、眼における血管パターン）は各フレームにおいて十分に認めることができ、そしてそのような縞の出現は、1つのフレームをそれ以外のフレームの上に重ねる場合、観測者が最も良い空間位置決めを決定することを妨げないからである。

#### 【0274】

しかし、自動的なアルゴリズムを使用した場合、これらの縞は、フレームの特徴に重なっている一様でない光強度の変化を表しているために困難なことをもたらしことがある。既に言及されているように、干渉縞は、干渉計の反射鏡の回転と一致して、縞に直交する方向で画素毎に所定の位置に伝わる垂直（または水平）な縞である。

#### 【0275】

干渉縞抑制アルゴリズムの入力は、干渉縞を有する干渉像フレームのキューブであり、その出力は、干渉縞を有しないフレームのキューブである。これらは下記においてさらに説明される。

#### 【0276】

少数の仮定が、干渉縞抑制アルゴリズムの操作に関してなされるにすぎない。

#### 【0277】

1つの仮定は、干渉縞の「振動数」はほぼ知られているということである。すなわち、隣接する画素間の画素距離がほぼ知られていることが仮定される。この知識は、特定タイプのサンプルに対する以前の実験から、干渉像キューブ自体の画素のそれぞれから、あるいは校正プロセスから得ることができる。

#### 【0278】

図7aにおいて認められるように、干渉縞の情報は振動数ドメインに非常に密集して存在している。干渉縞の中心振動数は容易に見出すことができ、そして振動数ドメインにおける干渉縞情報の幅は、走査されたフレームのすべてについて一定であるか、またはほぼ一定であると仮定される。

#### 【0279】

従って、干渉縞抑制アルゴリズムは、干渉縞情報が存在する空間的な振動数ドメインの振動数範囲におけるシグナルを人為的にゼロ化することによって、あるいはそのようなシグナルを人為的に補間して除くことによって、それぞれの走査されたフレームについて干渉縞を抑制する。

#### 【0280】

干渉縞は軸の1つ（例えば、x 軸）にほぼ平行しているので、干渉縞に直交する軸（例えば、y 軸）に沿ったベクトルにフレームを分割することができる。この場合、各ベクトル組の値は画素の行または列の強度値である。図7bは、そのようなベクトルの200画素の強度値を示している。この場合、干渉縞が、このベクトルの第100画素と第150画素との間において明瞭に明らかである。図7cに示されているように、各ベクトルは、その後、例えば、高速フーリエ変換アルゴリズム（FFT）を使用して振動数ドメインに変換され、約0.15画素<sup>-1</sup>～約0.35画素<sup>-1</sup>の範囲にあるピークが干渉縞情報を含有する。図7dに示されているように、各ベクトルについて、干渉縞情報が存在する振動数領域はゼロ化され、そして図7eに示されているように、例えば、逆高速フーリエ変換アルゴリズム（IFFT）を使用して空間ドメインに逆変換される。この手順が、干渉計を走査しながら分光的画像化装置によって集められたすべてのフレームのベクトルのそれぞれについて行われ、図7fに示されるような干渉縞抑制フレームが得られる。

#### 【0281】

何らかの理由で干渉縞が角度的にずれている場合、すなわち、干渉縞が正確に垂直方向または水平方向に配置されていない場合、干渉縞情報帯の振動数における小さな低下が生じる。この問題は、干渉縞情報が存在する空間的な振動数ドメインにおけるシグナルをゼロ化または補間する領域の幅を大きくすることによって解決することができる。

#### 【0282】

図7cから明らかであるように、フレームのエネルギーの大部分は、振動数ドメインの低域帯に存在する。帯域消去フィルターを使用することにより、高域帯側のエネルギーは弱められないので、それぞれの走査された画素における情報が

保存されるだけでなく、フレームが不鮮明にならず、そして端の情報も保存されている。

#### 【0283】

Hough変換 [Paul V. C. Hough, 「複雑なパターンを認識するための方法および手段」; および米国特許第3, 069, 654号、これらとともに、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれる] を使用して、干渉縞情報の振動数位置を抽出し、それを干渉縞抑制アルゴリズムに使用できることが当業者により理解される。Hough変換はまた、そのような干渉縞の配向を見出して、必要な調節を行うことができる。

#### 【0284】

IFFT後にシグナルを実際の状態に保つために、ゼロ化手順が、好ましくは空間的な振動数軸の原点に対して対称的に行われる (たとえ図に示されていないくても、振動数ドメインにおけるシグナルは、振動数  $f$  の正値および負値の両方について定義され、それは  $f$  の偶関数または対称的な関数である)。図7eに示されているように、IFFT後のシグナルは、結果の絶対 (または実数) 部を使用して除かれる非常に小さい虚数残部を有する。

#### 【0285】

図7bおよび図7eに戻ると、上記に記載されているようなFFT手順、ゼロ化手順およびIFFT手順を実行する代わりに、図7bに (交差するための) Iによって示されているような補間されたプロット、そうでなければ、図7eに示されるプロットに非常に類似する補間されたプロットを得るために、干渉縞強度ピークのそれぞれをその中心の相対強度において実質的に横断する干渉縞領域によって図7bのプロットを単に補間することができる。

#### 【0286】

さらなる選択肢は、干渉縞情報が空間的な振動数ドメインに存在する領域について、(図7eに示されているように) ピークをゼロ化する代わりに、ピークの端点の間に直線補間を引くことである。

#### 【0287】

本発明による好ましい干渉縞抑制アルゴリズムを下記に数式で記載する。

【0288】

$X(x, y)$ を(例えば、図7aに示されているような)入力フレームとし、 $Y(x, y)$ を(例えば、図7aに示されているような)対応する出力フレームとし、 $x$ および $y$ をフレーム内の画素の不連続な座標とし、 $f_{CF}$ を干渉縞情報の中心振動数とし、 $f_{LF}$ を干渉縞情報の低振動数とし、 $f_{HF}$ を干渉縞情報の高振動数とし、 $\Delta f$ を干渉縞抑制帯の幅とし、 $u(f)$ を階段関数とする。

【0289】

定義により、

【数17】

$$f_{LF} = f_{CF} - 0.5\Delta f \quad (17)$$

【数18】

$$f_{HF} = f_{CF} + 0.5\Delta f \quad (18)$$

【0290】

「ゼロ化帯」関数は次のように定義される：

【数19】

$$W(f) = \{1 - [u(f - f_{LF}) - u(f - f_{HF})] - [u(f + f_{LF}) - u(f + f_{HF})]\} \quad (19)$$

$W(f)$  (「ゼロ化帯」関数) は、振動数  $f$  の別の関数を乗じたときに、 $f_{LF}$  よりも低く、 $f_{HF}$  よりも大きい  $f$  の値については振動数をそのままにし、 $f_{LF}$  よりも大きく、 $f_{HF}$  よりも低い  $f$  の値については振動数をゼロに変化させるような振動数  $f$  の関数として定義される。

【0291】

その後、干渉縞を有しない出力フレームは下記のように表すことができる：

【数20】

$$Y(x, y) = \text{Re}\{\text{IFFT}\{W(f) \cdot \text{FFT}\{X(:, y)\}\}\} \quad (20)$$

【0292】



干渉縞が抑制されたフレームを使用することにより、自動的な位置決め法が助けられる。そうでなければ、フレームに重なった干渉縞の反復パターンのために様々な困難に直面し得る。

【0293】

#### 実施例4

##### 選択された眼組織の分光的画像化

上記の実施例3のもとで記載および例示された方法は、下記の例に記載されているように、健康人および疾患患者の眼組織の分光像を得るために用いられた。しかし、眼を固定するための機械的および化学的な方法は、この分野では十分に知られており、例えば、レーザー手術などの侵襲的な眼手法のときに広く用いられていることは留意しなければならない。そのような方法はまた、本発明に従って眼組織を分光的に画像化するために用いることもできる。さらに、上記で言及されているように、選択された分光的画像化装置が非干渉計型画像化装置（例えば、フィルター型分光的分光的画像化装置）であれば、従来の空間位置決めのみが、眼を分析するために必要となる。さらに、眼追跡法を用いることができる。そのような方法は、眼の運動を追跡するために、レーザー手術において使用されている。

【0294】

下記においては、虹彩を介して照らされた可視光の反射が、健康人および疾患患者の眼組織を分光的に分析するために用いられた。照明は白色光が用いられ、集められたすべての分光データは500nm～620nmの間であった。これは、網膜の最も顕著な分光的特徴であるヘモグロビンの吸収領域である。しかし、この分光領域はまた、他の吸収構造体（眼媒体、黄斑色素およびメラニン）の長い波長す部をも含む [Van NorrenおよびL. F. Tiemeijer、分光的、第26巻（第2号）、313頁～320頁、1986]。

【0295】

酸素化ヘモグロビン ( $\text{HbO}_2$ ) および脱酸素化ヘモグロビン ( $\text{Hb}$ ) の比吸収係数の分光的变化を図9に示す [O. W. van Assendelft、ヘモグロビン誘導体の分光分析 (C. C. Thomas, Springfield

、11、1970年)に由来する、Delori F. C.、網膜血管における血液の酸素測定に対する非侵襲的技術、Applied Optics、第27巻、1113頁～1125頁、1988年もまた参照のこと。HbO<sub>2</sub>は2つの吸収を540nmおよび578nmに示し、一方、Hbは1つの吸収を558nmに示すだけである。先行技術[例えば、Delori F. C.、Pflibsen K. P.、ヒト眼底の分光反射、Applied Optics、第28巻、1061頁～1077頁、1989を参照のこと]からよく知られているように、吸収係数におけるピークは、反射スペクトルにおける落ち込みを意味する。Delori [Delori F. C.、網膜血管における血液の酸素測定に対する非侵襲的技術、Applied Optics、第27巻、1113頁～1125頁、1988年]は、網膜血管の反射率測定が、酸素飽和度(O<sub>2</sub>Sat)および血管径を測定するためにどのように使用される得るかを示している。Deloriの研究はこの領域の先駆けであったが、それは網膜の血管に関連するだけで、画像化能力を有していなかった。その結果、Deloriは、網膜全体にわたるO<sub>2</sub>Satの空間マップを示しておらず、また分光情報に基づいて、黄斑、視神経円板などの眼底の異なる領域をマッピングしていなかった。

#### 【0296】

この研究において、Shonatによって示されたモデル[Ross D. Shonat, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. KoretskyおよびDaniel Farkas, AOTF顕微鏡を使用するマウス脳におけるヘモグロビン飽和度および酸素張力の同時マップ、Biophysical Journal (1997)、印刷中]が、すべての網膜領域のスペクトルを近似するために拡張された。その結果、全体的な分光像のデータを使用して、血管、O<sub>2</sub>Sat、総ヘモグロビンの光学密度、健康な黄斑組織および中間段階の黄斑組織および変性した黄斑組織の間における分光的な違い、健康人と緑内障との間における視神経円板および眼杯の分光的な違いなど(これらに限定されない)の様々な特徴をマッピングすることができる。

#### 【0297】

##### a. 網膜のモデル化

図8a～図8bは、SPECTRACUBE分光的画像化装置を使用して得られた網膜の分光像を示す。像における各画素が示す色は、上記実施例2で記載されているようにRGBアルゴリズムによって決定される。荷重関数は、選択された範囲内における完全な透過、および選択された範囲外における無透過を模擬する $w_r$  ( $=570\sim620\text{nm}$ )、 $w_g$  ( $=530\sim570\text{nm}$ ) および $w_b$  ( $=500\sim530\text{nm}$ ) であった。

#### 【0298】

図10は、SPECTRACUBEシステムによって測定されたときの、静脈の1つの画素および動脈の1つの画素の（吸収係数に比例する）反射率スペクトルの逆対数を示す。静脈におけるピークは、図9に示されている酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンの既知の吸収スペクトルから予想されるように、動脈の場合よりも顕著でないことが認められる。

#### 【0299】

図11は、視神経円板、眼杯、網膜に由来する画素および網膜血管に由来する画素のスペクトルを示す。この測定の分光分解能は低く、約20nmである。これは、認められる落ち込みが深くないためである。青色光は主として網膜組織の外層により反射され、一方、波長が増大するに従って、光は、さらに深い層から反射されることが文献ではよく知られている【例えば、Patrick J. SaineおよびMarshall E. Tyler、眼科写真撮影；網膜写真、血管造影および電子的画像化の教本、Butterworth-Heinemann（著作権、1997年）、ISBN0-7506-9793-8、72頁】。

#### 【0300】

図12は、異なる波長が網膜の異なる深さから反射することの概略図である。これは、単色像により、異なる深さの特徴的な構成体が表示されることを意味している。

#### 【0301】

例えば、網膜血管に対してDeIoriによって、またラット脳の表面についてShonat他によって使用されたよく知られているO<sub>2</sub>Satモデルなどの

種々のモデル [Delori F. C.、網膜血管における血液の酸素測定に対する非侵襲的技術、Applied Optics、第27巻、1113頁～1125頁、1988; Ross D. Shonat, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. Koretsky および Daniel Farkas、AOTF顕微鏡を使用するマウス脳におけるヘモグロビン飽和度および酸素張力の同時マップ、Biophysical Journal (1997)、印刷中; ともに本明細書中に全体が示されているかのよう] に参考として組み込まれる] およびその改変を使用して、結果を説明するために、像の各画素における分光データを別々に近似することができる。

#### 【0302】

そのようなモデルは、成功する場合には、ヘモグロビン、種々のチトクローム、種々のオキシダーゼ、種々のレダクターゼ、NAD、NADH および種々のフラビン（これらに限定されない）などの生理学的に重要な代謝物の存在の有無または量を画素毎に予測することができ、そして空間的に組織化された方法で表示されると、損なわれた組織領域の「活力」または「生存性」を強調するための基礎となり得る。

#### 【0303】

図13a～図13cは、Deloriによって測定および発表されたスペクトル（図13a）と比較して、網膜の異なる解剖学的領域に属する、SPECTRACUBEシステムで測定された分光像の数画素から抽出されたスペクトル（図13b～図13c）を示す。図13aは、点分光法を使用して、網膜、中心窩周辺および中心窩に由来する、Deloriによって記載されたスペクトルを表す。図13b～図13cは、SPECTRACUBEシステムを使用して測定された同じ組織のスペクトル（図13b）、ならびに網膜動脈、網膜静脈および脈絡膜血管のスペクトル（図13c）を表す。図13aおよび図13bを比較すると、結果が類似していることが明らかであるが、患者が異なるためであると考えられる若干の違いもまた存在する。

#### 【0304】

図13cは、網膜動脈および網膜静脈ならびに脈絡膜血管のスペクトルを示す

。560 nmにおけるピークは、その地点におけるヘモグロビンのより大きな酸素化から予想されるように、静脈よりも、動脈および脈絡膜血管において顕著である。

#### 【0305】

図14a～図14eは、健康人に由来する網膜血管を含む網膜の一部を示す。

図14aは、 $w_r$  (=570～620 nm)、 $w_g$  (=530～570 nm) および  $w_b$  (=500～530 nm) である網膜のRGB像を示す。

#### 【0306】

図14bは網膜の強調RGB像を示す。3つの色(赤、緑および青、すなわち、RGB)の強度は、下記のように定義される3つの分光帯B1、B2およびB3における正規化された強度に代数的に関連している： $B1 = 525 \sim 590$  nm、 $B2 = 600 \sim 620$  nm および  $B3 = 500 \sim 650$  nm。これらの分光帯のそれぞれにおいて、積分強度が各画素について計算された。その後、強度は、像全体にわたる最小値がゼロであり、最大値が1であるようにされた。その後、赤色の強度が  $R = B2 / (1 + B1)$  によって与えられた；緑色の強度が  $G = B3$  によって与えられた；これに対して、青色の強度は、 $B = (1 + B1 - B2) / (1 + B1)$  によって与えられた。後者のRGBアルゴリズムが、網膜静脈(暗赤色)と網膜動脈(明赤色)との分光的な違いを特異的に増強するために用いられた。従って、本発明を使用して、網膜および網膜血管の代謝的な特徴を強く増強することが可能である。

#### 【0307】

図14cおよび図14dは、各画素について、指定された波長(それぞれ、610 nmおよび564 nm)の光にその強度に従ったグレーレベルが与えられているグレーレベル像である。静脈のみが610 nmで強調され、これに対して動脈および静脈の両方が564 nmで強調されていることに留意すること。従って、異なる波長における像是網膜生理学の異なる局面を強調することが示されている。

#### 【0308】

図14eは、網膜血管に対するヘモグロビンの酸素化マップである。図14e

のマップは、Shonatによって開発されたO<sub>2</sub>Satに対するアルゴリズム [Ross D. Shonat, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. KoretskyおよびDaniel Farakas, AOTF顕微鏡を使用するマウス脳におけるヘモグロビン飽和度および酸素張力の同時マップ, Biophysical Journal (1997)、印刷中] を各画素に使用して計算された。

#### 【0309】

脱酸素化された血液は、酸素化された血液よりも赤色波長において大きな吸収係数(図9)を有し、従って、静脈は様々な酸素化レベルの血液を運搬しているので、静脈は、動脈よりもわずかに暗く見え、そしてわずかに異なる色を有する(図14aを参照のこと)。しかし、色の違いは非常に小さく、眼底の従来の着色像では、場合により、最も大きな血管を除き、それらを区別することは困難であり得る。分光的特徴に基づく酸素化マッピングまたは単純な強調化合成RGBマッピングは、異なるタイプの血管の識別を著しく増強するツールになり得る。

#### 【0310】

図15は、糖尿病網膜症を患っている患者の出血領域および健康な網膜領域に由来するスペクトルを示す。罹患した網膜領域のスペクトルは、おそらくは、酸素化されたヘモグロビンのレベルが健康な網膜に存在する酸素化ヘモグロビンのレベルよりも低いために、はるかに平たくなっていることに留意すること。

#### 【0311】

##### b. 黄斑のモデル化

黄斑の逆対数スペクトルがBrindley他によって示されている[G. S. BrindleyおよびE. N. Willmer、ヒトにおける黄斑および周縁眼底からの光の反射, Journal of Physiology, 第116巻、350頁〜356頁、1952]。中心窩の分光的反射ならびに正常な周縁部および中心窩のlog(反射率差)がVan Norren他によって示されている[Van NorrenおよびL. F. Tiemeijer、ヒト眼の分光的反射, Vision Res. 第26巻(第2号)、313頁〜320頁、1986]

## 【0312】

図16は、1人の黄斑変性患者の黄斑組織の正常部、中間段階部および変性部の逆log（反射率）スペクトルを示す。黄斑組織のスペクトルは、領域あたり25画素の平均を表す。変性した黄斑のスペクトルは、「x4」で示されているように4分の1にされた。黄斑組織の正常部、中間段階部および変性部の分光的特徴は互いに明らかに異なっていることが明瞭に明らかである。変性の分光的特徴に向かうゆっくりした分光的变化が中間段階の組織において明らかであることに留意すること。正常な組織から疾患組織へのゆっくりした分光的变化は、この疾患の早期検出のために、そしてその後の疾患進行について使用することができる。

## 【0313】

図17は、正常（暗）から変性（明）までの範囲にある上記患者の黄斑における領域を示している。黄斑領域の分光的特徴を増強するために用いられたアルゴリズムは、 $w_r$ （570～620nm）、 $w_g$ （530～570nm）および $w_b$ （500～530nm）の荷重関数が選択されたRGBアルゴリズムであった。正常な黄斑組織は照らされた光の大部分を吸収し（すなわち、その小さな一部を反射し）、従って暗く見えるが、変性した黄斑組織は光の大部分を反射し（すなわち、その小さい一部を吸収し）、従って、明るく見えることに留意すること。この結果は、桿状体および円錐体は本質的には良好な光吸収体であるので、正常な黄斑における円錐体および桿状体の存在と、変性した黄斑にはそれらが存在しないこととよく一致している。

## 【0314】

## c. 視神経円板のモデル化

視神経円板の生理学は緑内障の診断において非常に重要であるために、眼底のこの領域に関連するような分光像の分析結果が示される。

## 【0315】

図18a～図18dは健康人の視神経円板を示す。図18aは、 $w_r$ （570～620nm）、 $w_g$ （530～570nm）および $w_b$ （500～530nm）である視神経円板のRGB像を示す。図18bおよび図18cは、各画素につ

いて、示された波長（610nmおよび564nm、それぞれ）の光にその強度に従ったグレーレベルが与えられているグレーレベル像である。図18dは、視神経円板血管のヘモグロビン濃度マップである。図18dのマップは、ShonatiによってHb濃度について使用されたアルゴリズム[Ross D. Shonati, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. KoretskyおよびDaniel Farkas, AOTF顕微鏡を使用するマウス脳におけるヘモグロビン飽和度および酸素張力の同時マップ、Biophysical Journal (1997)、印刷中]と類似するアルゴリズムを各画素に使用して計算された。

#### [0316]

図19a～図19eは、緑内障と疑われる人の視神経円板を示す。図19eは、図19a～図19dにおける視神経円板および眼杯の位置を概略的に示す像基調である。図19aは、 $w_r$ （570～620nm）、 $w_g$ （530～570nm）および $w_b$ （500～530nm）である視神経円板のRGB像を示す。図19bおよび図19cは、各画素について、示された波長（610nmおよび564nm、それぞれ）の光にその強度に従ったグレーレベルが与えられているグレーレベル像である。図19dは、視神経円板血管のヘモグロビン濃度マップである。図19dのマップは、Shonatiによって使用されたアルゴリズム[Ross D. Shonati, Elliot S. Wachman, Wen-hua Niu, Alan P. KoretskyおよびDaniel Farkas, AOTF顕微鏡を使用するマウス脳におけるヘモグロビン飽和度および酸素張力の同時マップ、Biophysical Journal (1997)、印刷中]と類似するHb濃度に対するアルゴリズムを各画素に使用して計算された。図19dの下および右側のプロットは、図19dに引かれた水平線および垂直線に沿ったヘモグロビン濃度を表す。

#### [0317]

健康人の像（図18d）および緑内障患者の像（図19d）を比較すると、ヘモグロビン濃度の際立った違いが明瞭に明らかであることに留意すること。

#### [0318]



## 実施例 5

眼の脈絡膜層における脈絡膜血管および他の構成体の分光的な画像化

米国特許出願第08/942,122号は、眼底の解剖学および生理学的な特徴をマッピングして測定するための分光的な画像化システムの使用および利点を記載している。ヘモグロビンおよび酸素飽和度のマップ、神経線維層のマッピング、脈絡膜血管の画像化、黄斑、中心窩および黄斑変性のマップなどの例が、前記特許出願および本明細書中上記に記載され、そしてこれらの例は、異なるスペクトルによって区別されることを示している。

## 【0319】

本実施例では、SPECTRACUBEを用いて、そしてこの点に関して、他の高処理能分光的な画像化装置を用いて測定された分光像から脈絡膜血管および脈絡膜層の強化像を得る方法が示されている。

## 【0320】

図20は、健康な網膜の典型的な着色像を示す。この像は、国際特許出願PT/US97/08153（これは、本明細書中に全体が示されているのかのように参考として組み込まれる）に記載される干渉像の補正および空間位置決めを含む米国特許出願第08/942,122号に記載されているように網膜を最初に測定し、その後、米国特許第5,784,162号に記載されている方法に従ってそのRGB（赤、緑および青）像を表示し、すなわち、SPECTRACUBEシステムで測定された分光像に基づいて像の画素のすべてについて3刺激ベクトルを計算して、その結果を着色して表示することによって得られた。この像は、標準的な眼底カメラで得られるような通常のデジタル着色像と非常に類似している。

## 【0321】

この像において、暗い黄斑領域、明るい視神経円板、様々な表在性血管を認識すること、そして背景において、脈絡膜血管であることが認識される血管の極めて不鮮明でばやけた集合を認識することは容易である。

## 【0322】

本発明のこの局面により、このようにして集められた分光データを使用して、

脈絡膜血管が主に強調され、そして極めて鮮明で明瞭な方法で背景から際立たされた像が提供される。このような像は、反射した白色光のみを使用して、以前には決して実現されていない。

#### 【0323】

このような像が得られると、比較的鮮明なコントラストを有する脈絡膜血管が表在性の血管および網膜の残部に重ねられて示される像をも表すことができる。

#### 【0324】

そのような重ねられた像は、脈絡膜層の活力、代謝状態および病理学的状態を評価するために最も有用である潜在的能力を有する。

#### 【0325】

この目的のために、図21に示されたスペクトルを最初に検討する。これらは、SPECTRACUBEで測定されたときの、脈絡膜血管(C)、表在性静脈(V)、表在性動脈(A)、およびこれらの血管の間の組織領域(R)にそれぞれ存在する画素の典型的なスペクトルである。500nm~600nmの波長領域において、C領域およびR領域のスペクトルは互いに非常に類似し、一方、VおよびAはそれ以外のすべてと異なっていることを認めることができる。約585nmにおいて、RのスペクトルはCから外れ始め、Aのスペクトルに近づき、一方、約620nmにおいて、VはAに近づき始め；約640nm以上で、R、VおよびAのスペクトルはほぼ同一であるが、Cとは非常に異なっている。650nmを越えるデータは、約650nmのカットオフを有する赤色遮断フィルターを通して測定が行われたので信頼性がない。

#### 【0326】

600nm~650nmの間の結果が約600nm付近および600nmを越える遮断フィルターによるシグナル抑制のために人為的でないことを示すために、上記のスペクトルは、図21に示される「白色標的」スペクトルで表される照明スペクトルによりそれらを波長別に除算することによって正規化された。これは、(すべての波長にわたって非常に一様な)白色反射体の装置によって測定されたときのスペクトルであり、緑色フィルターの透過スペクトルが乗算された光源スペクトル、装置の光学系の透過率、および検出器の分光的応答に対して基

本的には比例している。その比の負対数が、C、V、AおよびRのすべてのスペクトルについて図3に示されている。この正規化のために、図3に示されたスペクトルは装置パラメーターに依存しない。

【0327】

より正確にこのことを示すために、 $F_e(\lambda)$ を網膜構造体によって反射される放射線のスペクトルとして、 $\rho(\lambda)$ を網膜構造体の分光的反射率として、 $F(\lambda)$ を測定されたときの(図21に示される)網膜構造体のスペクトルとして、 $R_e(\lambda)$ を「白色標的」によって反射されたときの照明源のスペクトルとして、 $R(\lambda)$ を(図21に示される)測定されるたときの照明スペクトルとして、 $K(\lambda)$ を、光学的透過、緑色フィルターの分光的透過および検出器応答を含むSPEC T R A C U B Eの分光的応答として、そして $F_n(\lambda)$ を(図22に由来する)網膜構造体の正規化スペクトルの逆対数として定義することができる。

【0328】

このとき、下記の関係が導かれる：

【数21】

$$F(\lambda) = F_e(\lambda) \times K(\lambda) \quad (21)$$

【数22】

$$F_e(\lambda) = \rho(\lambda) \times R_e(\lambda) \quad (22)$$

【数23】

$$R(\lambda) = R_e(\lambda) \times K(\lambda) \quad (23)$$

【数24】

$$F_n(\lambda) = -\log[F(\lambda)/R(\lambda)] \quad (24)$$

【0329】

下記が式21および式22から導かれる：

【数25】

$$F(\lambda) = \rho(\lambda) \times R_c(\lambda) \times K(\lambda) \quad (25)$$

さらに、式23～式25から次式が導かれる：

【数26】

$$F_n(\lambda) = -\log[\rho(\lambda) \times R_c(\lambda) \times K(\lambda)/R_c(\lambda) \times K(\lambda)] = -\log[\rho(\lambda)] \quad (26)$$

【0330】

異なる網膜構成体について式26に従って計算され、得られた $F_n$ スペクトルを図22に表示する。明らかに、式26の右辺は、 $\rho(\lambda)$ が問題としている網膜構成体に特徴的であるので、これらのスペクトルが測定のために使用された照明および装置に関係していないことを示している。

【0331】

図21に示される挙動もまたここで保たれていること、すなわち、CおよびRが500nm～585nmの間でほぼ同一であり、そしてAおよびVから異なること、一方、620nmよりも大きいところでは、V、AおよびRは互いに非常に類似しているが、Cとは異なることが認められる。

【0332】

この分光的挙動の結果として、550nm付近の波長または550nm付近の波長範囲におけるグレースケール（レベル）像は、表在性の静脈、動脈および網膜組織の間に大きなコントラスト（明るい網膜の背景における暗い血管）を示しているが、脈絡膜血管および網膜組織の間にはコントラストを有さず、一方、650nm付近の波長または650nm付近の波長範囲におけるグレースケール像は、より暗い網膜の背景における明るい脈絡膜血管の大きなコントラストを示しているが、表在性の血管自身間およびそれらと網膜組織の間にはコントラストがほぼないことが容易に理解される。図23および図24はこの挙動をそれぞれ示している。

【0333】

次に、図25は、赤色（578～650nm）、緑色（542～578nm）および青色（500～542nm）の分光範囲を使用するRGB表示により得ら

れた図20の像について記載されているように分析された脈絡膜血管の重なりを示している。

#### 【0334】

下記に、本発明のこの局面の潜在的な適用を列記する。包括的ではないが、下記の列記は、言及された参考文献とともに、本発明のこの局面が意図される医学的有用性のタイプを明確にし、例示している。いずれの場合においても、ここに開示された方法は、基本的には、脈絡膜血管ならびに眼底の類似し、かつ/または関連する特徴および病理学的分析のためにICG血管造影法の代わりに使用することによって、より時宜を得た、より正確な診断において、より効果的な処置において、そして処置の追跡において役立ち得ることが認識される。引用された参考文献もまた、関連する疾患および病理学的状態の研究および診断のために現在使用されているか、または研究されている方法および形式の様々なタイプの1つの理想を提供する。

#### 【0335】

1. 網膜色素上皮(RPE)剥離、例えば、「網膜色素上皮剥離の眼底カメラおよび走査型レーザー検眼鏡によるインドシアニンググリーン画像化の相違」、F lower RW他、Retina、1998;18(3):260~268を参照のこと。

#### 【0336】

2. 脈絡膜メラノーマおよび毛様体メラノーマ、例えば、「脈絡膜メラノーマおよび毛様体メラノーマのマイクロ循環」、Folberg R他、Eye、1997;11(Pt2):227~238、総説「共焦点インドシアニンググリーンレーザー走査型検眼鏡を用いた脈絡膜メラノーマの微小血管系の画像化」、Mueller AJ他、Arch. Ophthalmol. 1998(1月):116(1):31~39を参照のこと。

#### 【0337】

3. 老化に関連した黄斑変性、老化に関連した黄斑変性による滲出性黄斑症、および脈絡膜悪性メラノーマの内在性腫瘍血管構造における脈絡膜血管新生、例えば、「老化に関連した黄斑変性における潜在性脈絡膜血管新生のICGビデオ

血管造影」、Atmaca LS他、Acta Ophthalmol. Scand. 1997 (2月) ; 75 (1) : 44~47、「デジタル式インドシアニンググリーンビデオ血管造影による脈絡膜血管新生の分類」、Ophthalmology, Guyer DR他、Ophthalmology, 1996 (12月) ; 103 (12) : 2054~2060、および「走査型レーザー検眼鏡を使用する脈絡膜の悪性メラノーマのインドシアニンググリーンビデオ血管造影」、Schneider U他、Ger. J. Ophthalmol. 1996 (1月) ; 5 (1) : 6~11を参照のこと。

#### 【0338】

4. 老化に関連した黄斑変性などの網膜色素上皮およびブルーフ膜を冒す疾患の網膜下構造、中心漿液性脈絡網膜疾患、光生理学および処置、例えば、「中心漿液性脈絡網膜疾患の赤外画像化：追跡研究」、Remky A他、Acta Ophthalmol. Scand. 1998 (6月) ; 76 (3) : 339~342、「ヒト眼底における網膜下構造の赤外画像化」、Elsner AE他、Vision Res. 1996 (1月) : 36 (1) : 191~205、「血管新生を伴う網膜色素上皮剥離における脈絡網膜吻合の画像化」、Kuhn D他、Arch. Ophthalmol. 1995 (11月) : 113 (11) : 1392~1398を参照のこと。

#### 【0339】

5. 網膜出血、網膜循環および後期漏出部位、脈絡膜循環、後部ブドウ膜腫瘍、そのような腫瘍における異常な血管、「原因不明の網膜出血におけるインドシアニンググリーン血管造影」、Schneider U他、Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1995 (12月) : 207 (6) : 372~376、「脈絡膜の悪性メラノーマの眼外拡大の診断における医学的画像化技術の重要性：事例報告」Sallet C他、Bull. Soc. Belge. Ophthalmol. 1993 : 248 : 53~58を参照のこと。

#### 【0340】

上記の参照はすべて、本明細書中に全体が示されているかのように参考として組み込まれる。

## 【0341】

## 実施例6

分光画像化による非侵襲的な眼の血管造影

今日の医療活動において、網膜の血管造影像における主要なコントラスト源は、血漿タンパク質（特に、アルブミン）に分子として結合するフルオレセインナトリウムまたはインドシアニンググリーン色素のいずれかに由来する蛍光放射である。フルオレセインナトリウムはヘモグロビンによっても同様に吸収される。このような方法で、網膜の血管造影により、眼科医は、網膜内または脈絡膜内の主要な動脈および静脈だけでなく、より小さな血管および毛細管を通した色素の灌流として脈管構造全体を研究することが可能になる。

## 【0342】

これに対して、本発明の実施例は、内在性ヘモグロビンの分光的に依存する吸収に依存する。これは網膜の分光像におけるコントラスト源として作用して、患者の循環系に注射された色素が存在しない場合には脈管構造全体の同じ可視化を提供する。

## 【0343】

ヘモグロビン濃度に基づく下記のコントラスト増強アルゴリズムに対する理論的基礎は下記の通りである。

## 【0344】

網膜からの白色光の反射によって得られるスペクトルを記載する単純なモデルは、そのスペクトル $I(\lambda)$ （式27）が、部分的に吸収する層（網膜または血管）を透過し、白色基体（強膜）から反射したシグナルから構成されるという仮定に基づいている。当然のことではあるが、逆の光路（すなわち、強膜から反射し、その後、部分的に吸収する層を通り抜ける光路）は等しい。このシグナルには、システム応答、すなわち、光源、検出器感度などの分光的特性を含む「白色校正器」関数 $W(\lambda)$ が乗算される。

【数27】

$$I(\lambda) = W(\lambda) \cdot I_0 e^{-\mu(\lambda) \cdot r - S} \quad (27)$$

## 【0345】

式27において、項 $\mu(\lambda)$ は、網膜表面と強膜との厚さ $l$ の層におけるすべての介在色素の全体的な分光的に依存する吸収係数を表す。500nm～650nmの分光帯域において、 $\mu(\lambda)$ は、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンによって支配される。

## 【0346】

さらなる減衰源は散乱であるが、散乱パラメーター $S$ は波長に依存しないことが仮定される。この単純なモデルを仮定して、強度変動に関連する影響を減らし、かつヘモグロビンの異なる濃度の結果として分光的に異なる領域間の空間コントラストを増強するようにデータを「純化」するデータ処理手順が求められている。

## 【0347】

白色校正された反射スペクトル $R(\lambda)$ を下記関係(式28)により定義する：

【数28】

$$R(\lambda) = \frac{I(\lambda)}{W_m(\lambda)} \quad (28)$$

式中、 $W_m(\lambda)$ は、白色標的スペクトル、すなわち、患者の眼の位置に置かれた白色標的に由来する測定されたスペクトルである。次いで、白色正規化微分 $I_{nd}(\lambda)$ を下記(式29)のように定義することができる：

【数29】

$$I_{nd}(\lambda) = \left[ \frac{dR(\lambda)}{d\lambda} \right] \cdot R^{-1}(\lambda) \quad (29)$$

## 【0348】

上記の式27によって記載されたモデルについて、 $W(\lambda) = W_m(\lambda)$ を仮定すると、白色正規化微分 $I_{nd}(\lambda)$ は下記の式30になることを示すことは容易である：

【数30】



$$I_{nd}(\lambda) = \frac{I_0 \mu'(\lambda) t \cdot e^{-\mu(\lambda)t+S}}{I_0 \cdot e^{-\mu(\lambda)t+S}} = \mu'(\lambda)t \quad (30)$$

【0349】

上記式30の意味は、白色正規化微分が、吸収媒体の吸収スペクトルの微分係数 $\mu'(\lambda)$ を乗じた吸収媒体の厚さ(または濃度)に比例しているということである。オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンはともに、眼底に見出される他の色素種の事実上すべてと比較して、目的とする分光方法において強く変調された吸収スペクトルを有するので、これらの2つの化学種は像の主要なコントラスト源として作用する。

【0350】

像を製作するために、 $I_{nd}(\lambda)$ の絶対値が、各画素(すなわち、 $I_{xy}$ )に由来する波長 $\lambda$ について求和され、血管造影像内の画素 $x$ 、 $y$ における強度が下記(式31)のように計算される：

【数31】

$$I_{xy} = \sum_{\lambda=\lambda_1}^{\lambda_2} |I_{nd}(\lambda)| \quad (31)$$

【0351】

求和が行われる分光区間 $\lambda_2$ および $\lambda_1$ は、オキシヘモグロビンをデオキシヘモグロビンよりも強調するために、あるいは眼底における他の色素が優占的である分光範囲を選択するために変化させることができる。さらなる処理ツールもまた、取得プロセスに関連する像における周期的な人為物を除くために使用することができる。

【0352】

図26は、血管が被験者へのインドシアニンググリーン色素の注射により強調されている、健康人の視神経円板および周囲の網膜組織の網膜血管造影像を示す。これに対して、図27は、本明細書に記載されるアルゴリズムを使用し、内在性ヘモグロビンの吸収を使用して、血管が非侵襲的に強調されている、別の健康人

の視神経円板および周囲の網膜組織の網膜血管造影像を示す。後者の像が、調べられた網膜における血管分布に関してより多くの情報を含んでいること、および本明細書に記載されるアルゴリズムを使用して達成されたコントラストの方が大きいことが明瞭に明らかである。

【0353】

同様に、図28は、血管が被験者へのインドシアニンググリーン色素の注射により強調されている、老化に関連する黄斑変性を患っている患者の視神経円板および周囲の網膜組織の網膜血管造影像を示す。これに対して、図29は、本明細書に従って内在性ヘモグロビンの吸収を使用して血管が非浸襲的に強調されている同じ患者の網膜血管造影像を示す。後者の像が、調べられた網膜における血管分布に関するが、非浸襲的に達成されたすべての情報を含んでいることが明瞭に明らかである。

【0354】

上記は、従来のICG像に匹敵し、かつ従来のICG像よりも優れている、本明細書中に記載されたアルゴリズムを使用して分光的に分解された像の効率を明らかにし、さらに非侵襲的に行われている。

【0355】

本発明のこの局面による分光データ分析アルゴリズムは、さらなる脈絡膜血管を、以前にはもたらされなかった最終的な像に、本発明の他の実施形態に関して本明細書中上記に記載された手順を使用して出現させることができるという点で改善されている。

【0356】

本発明のこの局面による分光データ分析アルゴリズムは、より鮮明な像を表すという点で、従って眼科医の眼にとってより意味のあるツールであるという点で改善されている。

【0357】

本発明のこの局面による分光データ分析アルゴリズムは、アルゴリズムにより網膜血管および脈絡膜血管が別々にもたらされ、その後、重ねられた像を表示するために、さらなるコンピューター工程を行わなければならない上記に記載され

た合成像の場合のように、同じ像に重ねられた網膜血管および脈絡膜血管を同時に単独で表示することができるために、より早く、より簡便であるという点で改善されている。

#### 【0358】

##### 実施例7

##### 組織の酸素飽和度マッピング

本発明の目的の1つは、組織および血管における血液カラムの酸素飽和度状態をインビボでマッピングする効率的な光学的画像化方法を提供することである。この方法は、特に、動脈および静脈の両方において眼底の組織および血管における酸素飽和度をマッピングすることに適している。この方法は、前記の例において開示された方法と同様に、好適なデータ分析アルゴリズムと組み合わせた分光的画像化に基づいている。

#### 【0359】

例えば、血管における血液カラムの酸素飽和度状態をマッピングする方法を行う際の困難さは、大部分の適用の場合、例えば、生存しているヒトの眼底において、血管は、分析するために、多層組織構造の中に埋もれており、孤立した対象物として存在していないという事実にある。

#### 【0360】

反射された白色光によってインビボで測定された眼底に由来する分光像キューブまたは任意の他の分光データは、眼底を構成するすべての層に関する情報を有している。従って、そのような分光データは、例えば、神経線維層、網膜色素上皮および脈絡膜に関する情報を有している。眼底の分光像において、網膜血管からなる明瞭な血管の網状組織が、脈絡膜血管からなる別の網状組織の上に観測される。従って、調べている血管のみに関連する分光的画像化情報を抽出するツールまたは方法が必要である。

#### 【0361】

血液カラムの酸素飽和度状態をマッピングする方法は、眼の検査のためだけでなく、異なる光学密度の多数の他の対象物の上に、その背後に、またはそれらの間に挟まれた対象物の空間的および光学的な光学密度マップを測定する必要がある。

無数の他の適用において使用されること、そして測定が、層構造体の面にほぼ直交する方向から（眼底と同様に）行われることは明らかである。その理由は、そのような場合のすべてにおいて、照明のために使用された入射光線は構造体のすべての層を通り抜け、そして一部が反射され、一部が散乱された後に、それらが分光的画像化センサーに到達するからである。

# 【0362】

特定の対象物（または層）の吸収スペクトルまたは光学密度を、それが埋められている多層構造体のスペクトルから抽出できることは、この対象物の特定の物質的または組成的な性質を分析しようとする場合には重要である。眼底内における血中ヘモグロビン飽和度の場合、周囲の組織の健康状態および生存性に関連しているために、特に注目される有用な例を提供する。眼底内において、血液は、互いの上に空間的に組織化され、そしてヒト眼の2つの異なる代謝状態の代謝に関連する2つの異なる組織層（網膜および脈絡膜）の中を異なる速度および方向で流れている。網膜組織の種々の動脈および静脈の酸素飽和度状態は、その生存性の明瞭な指標であり、そしてある種の病理の考えられる指標である。下記においてさらに説明および例示されているように、本発明は、デジタル眼底像の任意の選ばれた領域における網膜血管内の酸素飽和度を、それぞれの分析領域において達成されるシグナル対雑音比によって制限される空間分解能でマッピングすることを可能にする。

# 【0363】

網膜血管の酸素飽和度の測定は、従来、しかし大部分は、血管付近または血管を横切る小さな領域で別々に行われている。1つの例外は、Optical Insightsという名の会社による4波長画像化方法である（JM Beach, JS Tiedeman, M Hopkins, Y Sabharwal (1999)、「糖尿病網膜症の早期検出のための多分光的眼底画像化」、SPIE議事録、第3603巻を参照のこと）；しかし、Optical Insights社の装置の基本的な限界は、それぞれの分光帯について多数の画素を犠牲にしなければならないということである。実際、256×256像の場合、4つの帯域を越えることができない。分析は、網膜組織のスペクトルを解析する狭帯

さは、4つの帯域では明らかに十分ではないほどであることを示している。本明細書中に示され、かつ本発明によって利用されるアルゴリズムのほぼすべては、点毎または患者毎の様々な生物学的多様性を補償するために（少なくとも20～100のデータ点分解能の）連続スペクトルデータに頼っている。ヘモグロビンのスペクトルの理論的分析は、ヘモグロビン（Hb）の酸素飽和度（OS）測定について9 nmよりも良好に分光分解能を改善することは無益であることを示している。別のシステムは、短いラインのデータを提供するだけで、像に拡張することができない、Zeiss社によって開発されたシステムである。

#### 【0364】

下記もまた参照のこと：(i) FC Delori、「網膜血管における血液の酸素測定に対する非侵襲的技術」、Applied Optics, 27:1113～1125, 1988；(ii) FC DeloriおよびKP Pflibsen、「眼底の分光的反射」、Applied Optics, 28:1061～1077, 1989；(iii) J Sebag, FC Delori, GT Feke, JJ Weiter、「ヒトにおける網膜血流および酸素飽和度に関する光学的萎縮の影響」、Arch. Ophthalmol. 107:222～226, 1989；(iv) HA Bruining, GJM Pielrik, C InceおよびF Ashruf、「組織酸素化の非侵襲的評価のための光学的分光法による画像化」、Chirurgie, 118:317～323, 1992；(v) M Hammer, D Schweitzer, L Leistrutz, M Scibor, K-H DonnerhackeおよびJ Strobel、「ヒト眼底におけるインビボでの画像化分光法」、J. Biomed. Optics, 2:418～425, 1997；(vi) MH Smith, KR Denninghoff, LW HillmanおよびRA Chipman、「血液喪失時の網膜血管における血液の酸素飽和度測定」、J. Biomedical Optics, 3:296～303, 1998；(vii) JS Tiedeman, SE Kirk, S Srinivas, JM Beach、「網膜症を伴わない糖尿病患者における高血糖症時の網膜酸素消費」、Ophthalmology, 105(1):31～36, 1998；そ

して(viii) D Schweitzer, L Leistritz, M Hammer, M Scibor, U Bartschおよび J Strobe l、「ヒトの網膜血管における酸素飽和度の無校正測定」、SPIE、2393 : 210~218、1995。一般に、先行技術は、分光像を測定または取得することができず、従って分析された組織における選択された小さい領域、または少数の波長のいずれかに限られている。

#### 【0365】

下記に、先行技術と、本発明の実施形態により包含される範囲との主な違いをまとめる：

(i) 先行技術の装置は分光キューブを作製せず、そのため像に適用することができない。従って、測定されている点は推測的に選ばなければならない。従って、先行技術は、網膜を全体として調べるツールを提供しない。

(ii) 先行技術とは著しく異なり、そして下記にさらに詳述されているように、本発明は、背景組織の変動性およびシグナル品質を考慮に入れた特別な「局所的背景抑制方法」を用いている。組織の分光的変動性を考慮に入れながら、類似する背景組織を有する領域についてコンピューター処理による平均化を適用することにより、雑音レベルが小さくなり、そして血管における酸素飽和度の強固な(robust)測定が得られる。本発明は、生物学的変動性に関して、雑音を減らし、かつ結果の強固さを増大させることが判明した。先行技術では、背景補償方法が、1つが血管上にあり、1つがその近いところにある、互いに隣り合う2つの地点を測定するために使用されている。本発明の方法が優れていることの例として、先行技術の方法では、背景の点が、脈絡膜血管を含む背景点を誤って、不当に選択するかもしれない使用者の眼で選ばれ、同時に、分析される点がそれを含まず、それによって結果を歪ませることに留意しなければならない。

(iii) 先行技術では、結果は、少数の波長(典型的には、2、3または4)に基づいて示されるだけである。時には、先行技術は、分光分解能において指少し優れているが、しかし下記にさらに説明されているように、示差的な近似を行うために使用することができず、従って、散乱によってはるかに大きく乱される。さらに、一般に、示された発明においてなされているように、より多くの

波長に基づいて計算することにより、酸素飽和度データがモデルに近似される式の数が増大し、従って、得られる結果の信頼性が増大する。

【0366】

網膜からの白色光の反射  $I_N(\lambda)$  を記載する簡単なモデルが、照明シグナルが  $N$  個の部分的に吸収し、かつ部分的に散乱する層を透過し、そして同じ層を通過して白色基体（強膜）から反射して戻することを仮定することによって得られる。シグナルの各層による減衰はベール・ランベルト則によって記載され、従って、測定されるシグナルは下記の式によって与えられる：

【数32】

$$I_N(\lambda) = W(\lambda) \cdot \exp\left[-\left(\sum_i^N a_i(\lambda) \cdot 2l_i\right)\right], \quad (32)$$

式中、 $W(\lambda)$  は入射光の強度であり； $i = 1, \dots, N$  は層の指標であり；波長  $\lambda$  の関数である  $a_i(\lambda)$  は、対応する減衰係数であり； $l_i$  は層  $i$  の厚さであり、この場合、光は、同じ層を通過して入反射するので、2 倍される。

【0367】

$N$  番目の層（血管）を除くことにより、次式が得られる：

【数33】

$$I_{N-1}(\lambda) = W(\lambda) \cdot \exp\left[-\left(\sum_i^{N-1} a_i(\lambda) \cdot 2l_i\right)\right] \quad (33)$$

式32を式33で除算することにより、次式が得られる：

【数34】

$$I_N / I_{N-1} = \exp[-a_N \cdot 2l_N] \quad (34)$$

【数35】

$$I_N / I_{N-1} = \exp[-a_N(\lambda) \cdot l_N] \quad (35)$$

【0368】

ベール・ランベルト則の範囲内において、 $a_N(\lambda)$ に対する2つの寄与、すなわち、吸収による第1の寄与 $\mu_N(\lambda)$ と散乱による第2の寄与 $s_N(\lambda)$ とを仮定する。N番目の層が血管であるとき、その減衰特性は、500nm～650nmの範囲内の $\lambda$ によって強く変化するヘモグロビンの吸収係数が主であり、一方、散乱係数 $s_N(\lambda)$ は波長 $\lambda$ に弱く依存している。

【0369】

従って、500nm～650nmの波長範囲において、下記の式が近似的に成立することが推定される。

【数36】

$$da_N(\lambda)/d\lambda \equiv d\mu_N(\lambda)/d\lambda \quad (36)$$

【0370】

ヘモグロビンの場合における $\mu(\lambda)$ （例えば、FC Delori、「網膜血管における血液の酸素測定に対する非侵襲的技術」、Applied Optics、27:1113～1125、1988）について、下記の有効媒体近似を適用する：

【数37】

$$\mu(\lambda) = \varepsilon_{HbO_2}(\lambda) \cdot [HbO_2] + \varepsilon_{Hb}(\lambda) \cdot [Hb] \quad (37)$$

式中、 $[HbO_2]$ および $[Hb]$ はそれぞれ、酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンの濃度であり、

【外1】

$$\varepsilon_{HbO_2}(\lambda) \text{ および } \varepsilon_{Hb}(\lambda)$$

はそれぞれ、酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンの吸収係数である。酸素飽和度(OS)は、パーセントで測定され、下記のように定義される：

【数38】

$$OS = 100 \times [HbQ] / ([HbQ] + [Hb]) \quad (38)$$



【0371】

式34、式36および式37を組み合わせて、次式を得る：

【数39】

$$-\frac{d}{d\lambda} \ln(I_N / I_{N-1}) \cong 2I_N \left[ \frac{d \epsilon_{HbO_2}}{d\lambda} [HbO_2] + \frac{d \epsilon_{Hb}}{d\lambda} [Hb] \right] \quad (39)$$

【0372】

ヒト血液において、典型的に、ヘモグロビン濃度  $c$  は一定であるという事実を利用して、すなわち、

【数40】

$$c = [HbO_2] + [Hb] = \text{一定} = 8.98 \text{ } \mu\text{mole/ml (40)}$$

従って、

【数41】

$$-\frac{d}{d\lambda} \ln(I_N / I_{N-1}) \cong \frac{2I_N c}{100} \left[ OS \left( \frac{d\epsilon_{HbO_2}(\lambda)}{d\lambda} - \frac{d\epsilon_{Hb}(\lambda)}{d\lambda} \right) + 100 \frac{d\epsilon_{Hb}(\lambda)}{d\lambda} \right] \quad (41)$$

【0373】

式41は、眼底または任意の他の類似する層状構造体における対象物に対する本発明による酸素飽和度モデルの基本的な表現である。式41の左辺は測定量 ( $I_N, I_{N-1}$ ) のみを含み、同時に、右辺は、既知量の

【外2】

$$\epsilon_{HbO_2}(\lambda) \text{ および } \epsilon_{Hb}(\lambda)$$

と、未知量の  $I_N$  および  $OS$  を含む。

【0374】

生体組織に存在し、そして問題とする組織の特徴付けにおいて重要なメラニンおよび他の色素もまた同様の方法で測定され得ることが理解される。

【0375】

一般的な組織の酸素化状態が測定されるとき、眼底または他の身体領域のいずれかであっても、式41を下記の変更とともに使用できることに留意しなければならない。

#### 【0376】

$I_N$  は、この場合、(血管間の) 組織からのシグナルであり、そして基準スペクトル  $I_{N-1}$  として、測定される組織の代わりに位置する白色標的からの反射光が用いられる。理想的な白色標的は、すべての波長において、それに入射する光の100%を反射する標的として定義される。理想的な白色標的は物理的な概念であるが、そのような理想的な白色標的に近い実際のプレート、Lab sphere inc. などのいくつかの会社から購入することができる。

#### 【0377】

式41は、例えば、データのスペクトルキューブに由来する分光データを使用して網膜血管または脈絡膜血管などの特定の組織における酸素飽和度を計算するための基礎である。

#### 【0378】

例示目的のみのために、下記の説明は、別途示されない限り、主として網膜血管に焦点を当てている。

#### 【0379】

従って、 $I_N$  は、網膜血管からの反射スペクトルの強度として定義され、 $I_{N-1}$  は、それ以外の層のすべてからの反射を表す基準スペクトルの強度である。 $I_N(\lambda)$  および  $I_{N-1}(\lambda)$  を測定するために、特別なアルゴリズムおよびユーザインターフェースが、目的とする領域、例えば、血管(例えば、図30a～図30bにおける領域1を参照のこと)と、眼底におけるその周囲部(図30a～図30bにおける領域3)との定義を可能にするSPECTRACUBE™装置のために開発された。

#### 【0380】

2つの仮定がこの場合になされる：(1) 血管における酸素飽和度レベルは、目的とする領域内における位置の強い関数ではない。これにより、測定された  $I_N$  のシグナル対ノイズ比を、血管に沿った多くの画素についてそのシグナル対ノ

イズ比を平均化することによって改善することができる；そして (i i) 血管上における目的とする領域の近い周囲部は、下記にさらに説明されているように、そのスペクトル  $I_{N-1}(\lambda)$  が同じ領域内の数画素について平均化される場合、血管における目的とする領域の下にある層を表す。

【0381】

のようにして得られた  $I_N(\lambda)$  および  $I_{N-1}(\lambda)$  の値は式41の左辺に代入され、一方、文献から得られる

【外3】

$$\epsilon_{HbO_2}(\lambda) \text{ および } \epsilon_{Hb}(\lambda)$$

が式41の右辺に代入される。

【外4】

$$\epsilon_{HbO_2}(\lambda) \text{ および } \epsilon_{Hb}(\lambda)$$

が文献において得られた分光分解能よりも低い測定システムの分光分解能を補償するために、

【外5】

$$\epsilon_{HbO_2}(\lambda) \text{ および } \epsilon_{Hb}(\lambda)$$

の関数は、好ましくは、拡大化ウィンドウとともに巻き込まれる。その後、 $I_N$  および  $O_S$  が、ヒト血液における典型的なヘモグロビン濃度（上記参照）である  $c$  が一定であるという限定のもとで最小二乗技術を使用して式41の両辺を最もよく近似することによって計算される。近似のとき、残留する散乱作用を明らかにするために、スペクトルを数ナノメートル移動させることができる。その後、測定値と式41における計算値との差が、これは近似の質を示しているが、すべての特定の場合におけるモデルの適用性を評価するために使用される。使用されている  $c$  の値は、好ましくは  $8.98 \mu\text{mol}/\text{ml}$  である。これは、ヒトにおける総ヘモグロビン濃度に対する標準的な値である。その値はヒト毎に異なり、そして式41により、厚さ  $I_N$  のために推定値にも影響を及ぼす。van A

ssendelft OW、ヘモグロビン誘導体の分光測定、Charles C Thomas, Springfield IL, 1970を参照のこと。

【0382】

血管上における目的とする領域を取り囲む組織の局所的な変動性から生じ得る誤差を減らすために、局所的に背景を平均化する方法が開発された(図31)。血管上の目的とする領域は、その周囲の背景領域と一緒に、それらの湾曲した赤道面(血管の形状から生じる湾曲部)に沿って断層化される。これにより、血管が、図31の中心像の黒色、ピンク色、緑色および赤色で示されているように、その長さ方向に断層化される。断層のサイズは、所望するシグナル対ノイズ比によって決定される。断層は、ノイズを減らすためには十分に大きくなければならないが、局所的な背景スペクトルのゆがみを導入しないためには、大きくならない。その後、式41がそれぞれの断層に別々に適用され、特定の血管に対する最終結果が、すべての断層に由来する結果の荷重平均によって得られる(図32)。

【0383】

各断層の荷重は、この例においては、断層のシグナル対ノイズ比、使用された画素数および断層の近似品質の積によって定義される。明らかなことではあるが、異なる定義を使用することができる。

【0384】

像における様々な網膜血管に沿った酸素飽和度の荷重平均の結果が、それぞれの対応する血管について示される%飽和値として表示される(図4aおよび図5a～図5cを参照のこと)。

【0385】

本発明がその特定の実施形態と組み合わせて記載されているが、多くの代替、改変および変化が当業者には明らかであることは自明である。従って、本発明は、添付された請求項の精神および広い範囲に含まれるそのような代替、改変および変化のすべてを包含するものとする。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、米国特許第5,539,517号(先行技術)に従って構築された画像化分析計の主要な構成要素を例示するブロック図である。

【図2】

図2は、米国特許第5,539,517号(先行技術)による画像化分析計で使用されているようなサニャック干渉計を例示する。

【図3】

図3は、選ばれた分光範囲を強調するための擬RGB(赤、緑および青)着色の定義を示す。

【図4a】

図4aは、SPECTRACUBEシステムを使用して得られたヒト右眼の分光像である。

【図4b】

図4bは、空間位置決めおよび分光的補正を行った後の図4aのヒト右眼の分光像である。

【図5a】

図5aは、図4aの分光像から導かれる特定画素の干渉像関数の一部を表す。

【図5b】

図5bは、その画素が図4bの分光像から導かれる、図5aの同じ画素の干渉像関数の一部を表す。

【図6a】

図6aは、各画素の位置が示される、図4aの分光像から導かれる5つの隣接画素のスペクトルを示す。

【図6b】

図6bは、各画素の位置が示される、図4bの分光像から導かれる5つの隣接画素のスペクトルを示す。

【図7】

図7a~7fは、干渉縞抑制アルゴリズムの処理を表す。

【図8a】

図8aは、健康な網膜の分光像を表す。

## 【図8b】

図8bは、健康な網膜の分光像を表す。図8bには、分光的に異なる領域が示されている。

## 【図9】

図9は、文献から得られたヘモグロビンの励起係数をプロットしたものである。

## 【図10】

図10は、静脈および動脈の反射スペクトルの逆対数をプロットしたものである。

## 【図11】

図11は、本発明に従って測定されたときの、視神経円板、眼杯、網膜および網膜血管に由来する画素のスペクトルを表す。

## 【図12】

図12は、異なる網膜深さから異なる波長が反射されることを示す網膜の概略断面図である。

## 【図13】

図13a～13cでは、先行技術において報告されているいくつかの眼領域から抽出されたスペクトルのプロット(13a)が、本発明に従って測定された同じ領域のスペクトル(13b)および他の領域のスペクトル(13c)と比較されている。

## 【図14】

図14a～14eは、健康人の網膜血管を含む網膜部分のRGB像、強調RGB像、610nm像および564nm像ならびにヘモグロビン酸素化像を表す。

## 【図15】

図15は、本発明による、出血領域および健康な網膜領域から得られるスペクトルをプロットしたものである。

## 【図16】

図16は、本発明の方法に従って測定されたときの、黄斑変性患っている1人の患者の正常な黄斑組織、中間段階の黄斑組織および変性した黄斑組織の反射

スペクトルの逆対数をプロットしたものである。

【図17】

図17は、図16の患者の黄斑における領域のRGB像を表す。

【図18】

図18a～18dは、健康人の視神経円板のRGB像、610nm像および564nm像ならびにヘモグロビン酸素化像を表す。

【図19】

図19a～19eは、緑内障患者の視神経円板のRGB像、610nm像および564nm像、ヘモグロビン酸素化像ならびに像を表す。

【図20】

図20は、眼底カメラに取り付けられたSPECTRACUBEモデルSD200によって緑色フィルターを通して測定されたとときの各画素のスペクトルに基づいて計算された眼底のRGB像を表す。

【図21】

図21は、図20の分光像測定から抽出された眼底の異なる部分の選択されたスペクトル、および眼底カメラに取り付けられたSPECTRACUBEによって、そして前記と同じ緑色フィルターを通して測定されるときに使用された光源の照明スペクトルを示す。

【図22】

図22は、図20の照明スペクトルで除算された、図21の眼底の各部分のスペクトルの逆比を対数化したものである。

【図23】

図23は、550nmにおける図20の分光像測定から抽出されたグレースケール像を示す。

【図24】

図24は、650nmにおける図20の分光像測定から抽出されたグレースケール像を示す。

【図25】

図25は、図20の分光像を使用して、特別に設計されたアルゴリズムによ

て得られた、脈絡膜血管系および網膜血管系を1つの像に重ねたものである。

【図26】

図26は、健康人の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。

【図27】

図27は、別の健康人の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。

【図28】

図28は、老化関連の黄斑変性に罹っている患者の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。

【図29】

図29は、図28の患者の視神経円板および周囲の網膜組織の血管造影法による網膜像を示す。

【図30】

図30a～30bは、3つの領域（1～3で表示）が使用されるユーザーインターフェースを示す：1－目的領域；2－領域1の境界を含む領域；3－その周辺部を含む領域。

【図31】

図31は、その周辺部を含む目的領域を目的領域の赤道面に沿って断層化するプロセスを示す。

【図32】

図32は、異なる4つの断層における酸素飽和度の推定値（赤色曲線）および（任意単位における）対応する信頼性加重（青色曲線）を示す。

【図33】

図33a～33bは、健康な眼の網膜血管における酸素飽和度を表示する。

【図34】

図34a～34cは、病気を有する眼の網膜血管における酸素飽和度を表示する。



【図1】

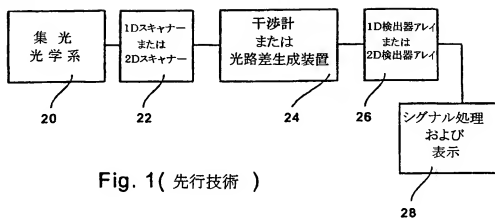


Fig. 1( 先行技術 )

【図2】

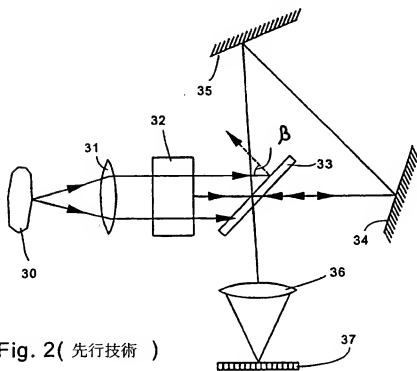


Fig. 2( 先行技術 )

【図3】

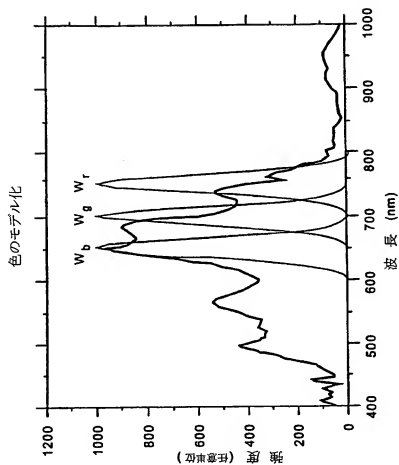


Fig. 3

【図4a】

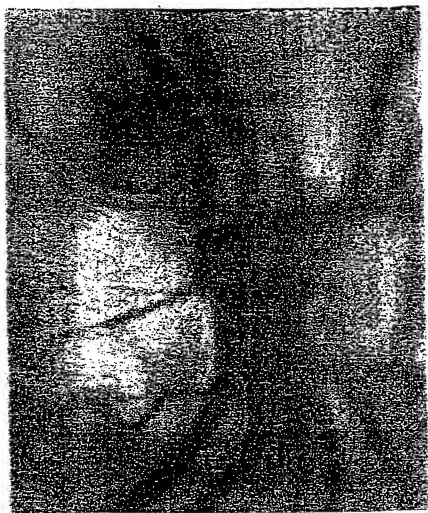


FIG. 4a

【図4b】

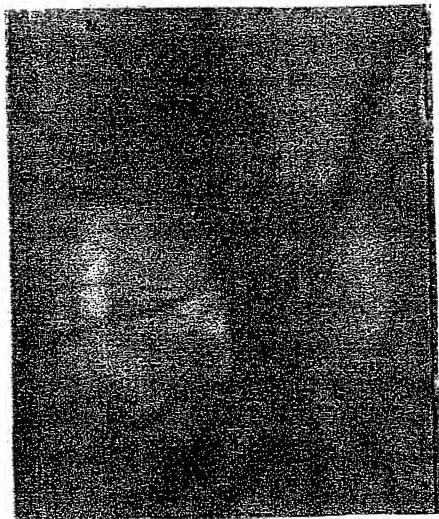
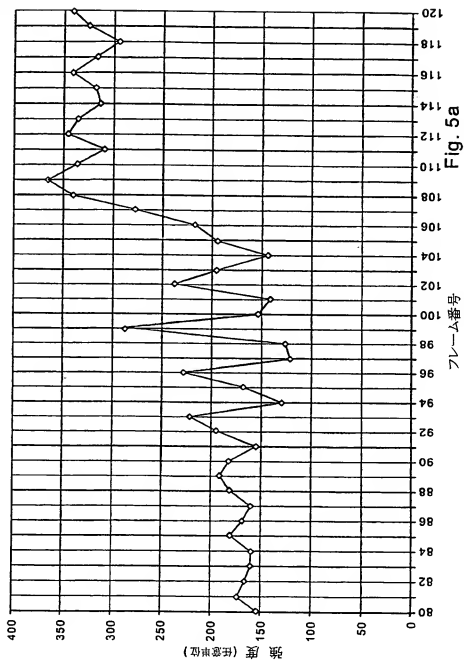
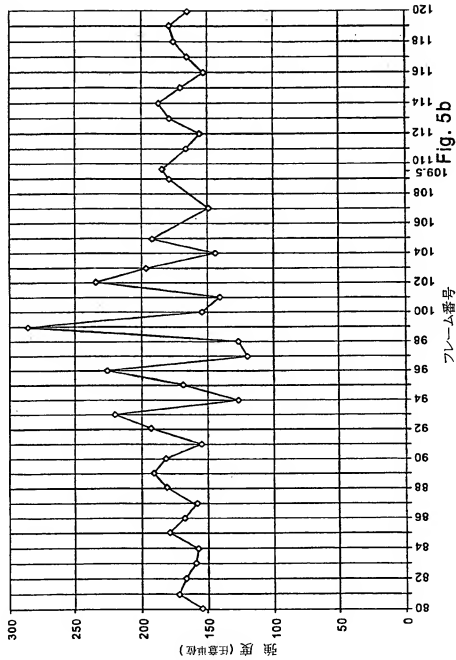


FIG. 4b

【図5a】



【図5b】



【图6a】

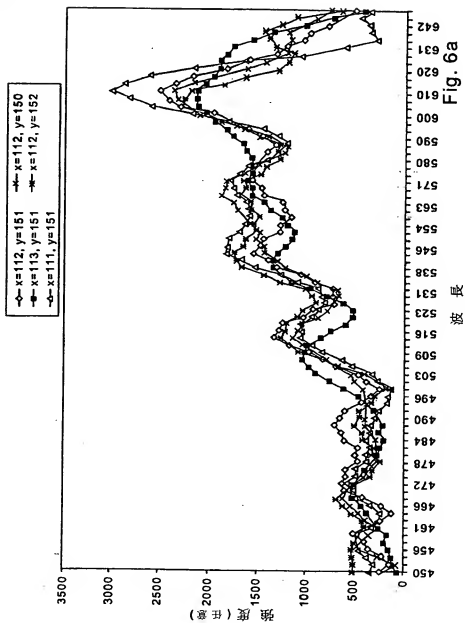
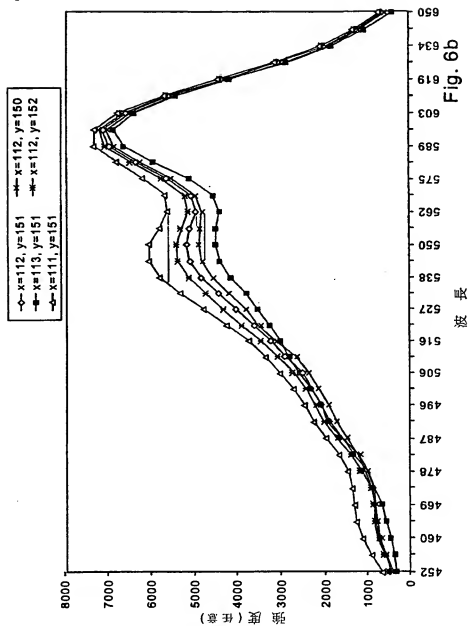


Fig. 6a

波長

【図6b】





【图7】

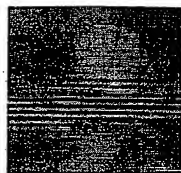


Fig. 7a

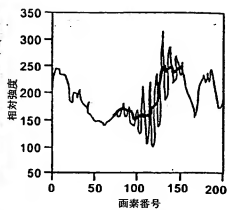


Fig. 7b

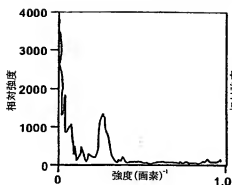


Fig. 7c

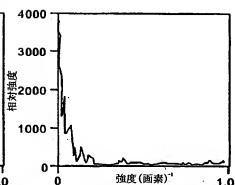


Fig. 7d

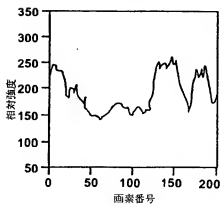


Fig. 7e



Fig. 7f

【図8a】

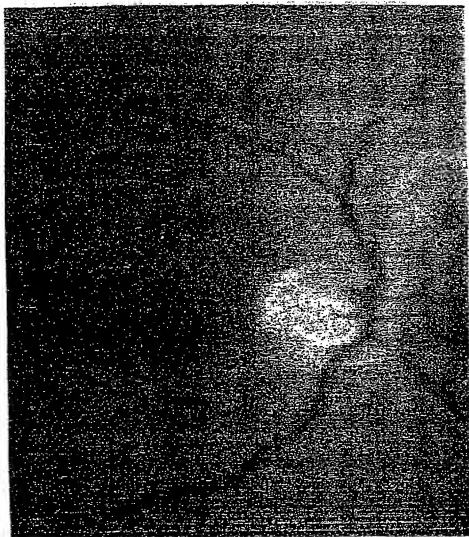


FIG. 8a

【図8b】

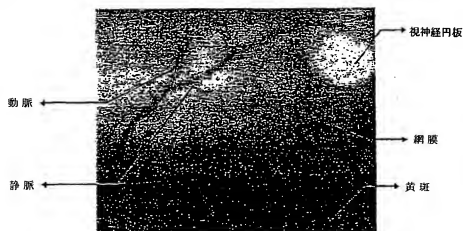


FIG. 8b

【図9】

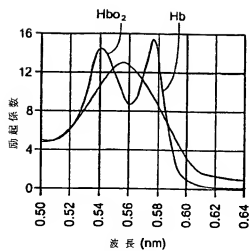


Fig. 9

【圖10】

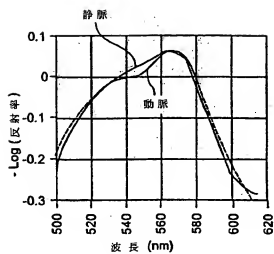


Fig. 10

【圖11】

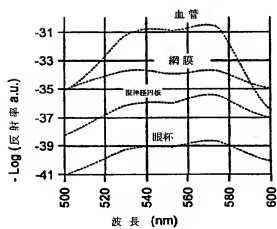


Fig. 11

【图12】

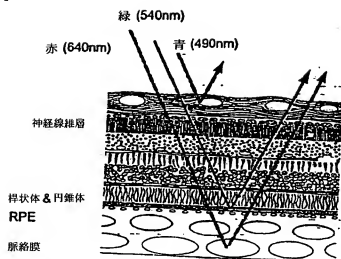


Fig. 12

【図13】

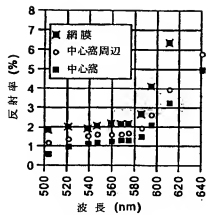


Fig. 13a

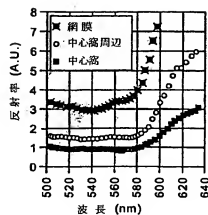


Fig. 13b

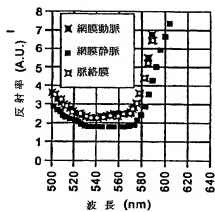


Fig. 13c

【図14】

FIG. 14a



RGB 像

FIG. 14b



分光強化RGB

FIG. 14c



610nm

FIG. 14d



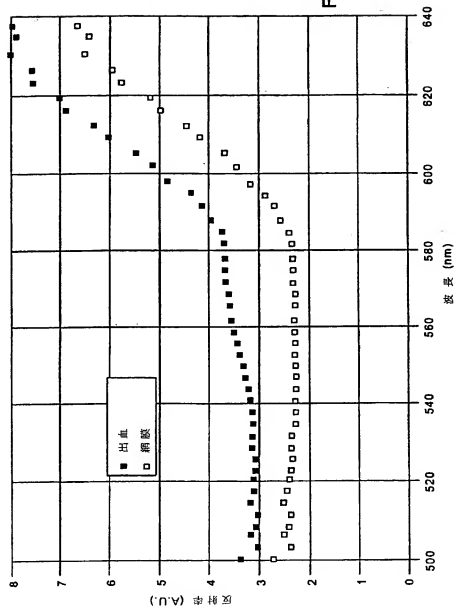
564nm

FIG. 14e



ヘモグロビン酸素化

【図15】





【図16】

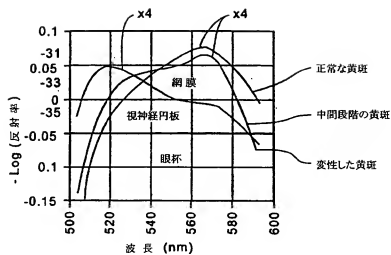
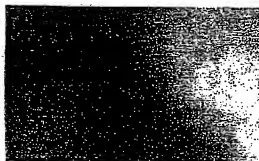


Fig. 16

【図17】

FIG. 17



【図18】

FIG. 18a



RGB 像

FIG. 18b



610nm

FIG. 18c



564nm

FIG. 18d



ヘモグロビン濃度

【図19】

FIG. 19a



FIG. 19b



FIG. 19c



RGB 像

610nm

564nm

FIG. 19d



FIG. 19e



像基調

【図20】

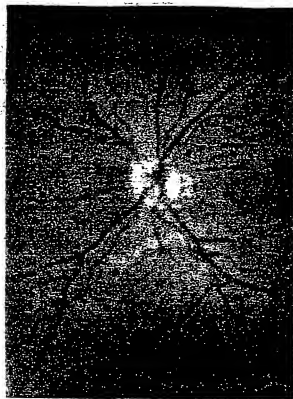


FIG. 20

【图21】

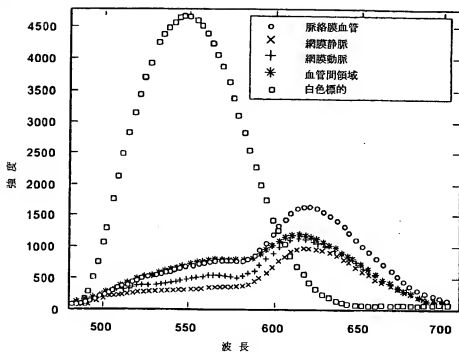


Fig. 21

【図22】

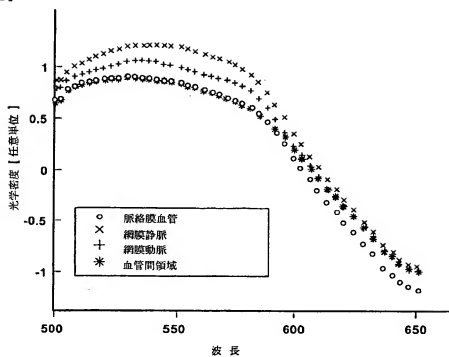


Fig. 22

【图23】

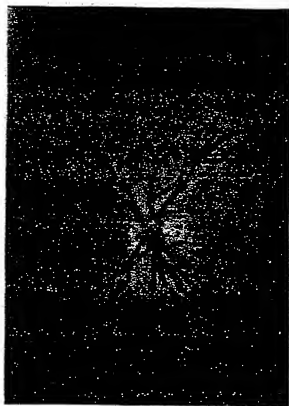


FIG. 23

【図24】

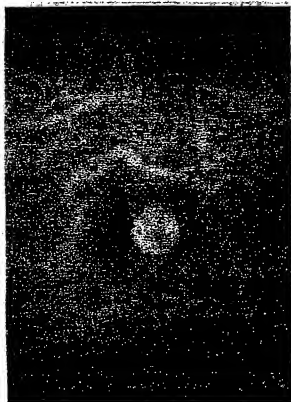


FIG. 24



【图25】

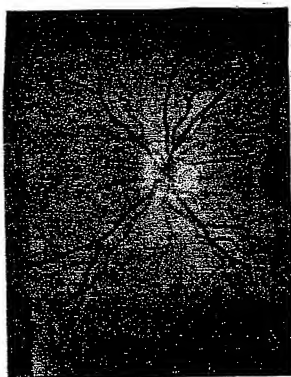
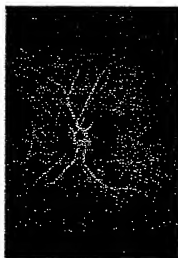


FIG. 25

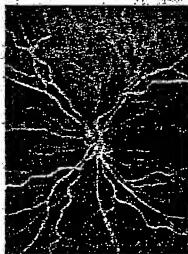
【图26】

FIG. 26



【図27】

FIG. 27



【図28】



FIG. 28

【図29】

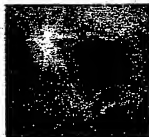
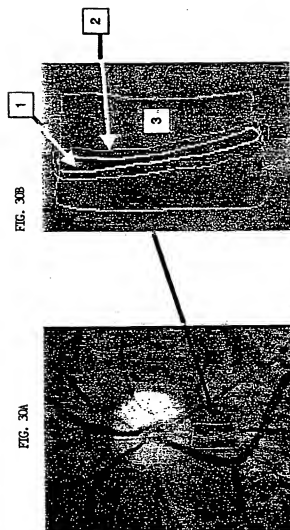
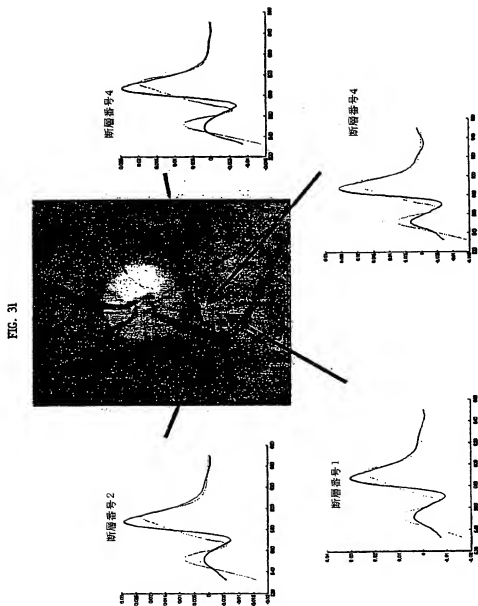


FIG. 29

【图30】



【圖31】



【图32】

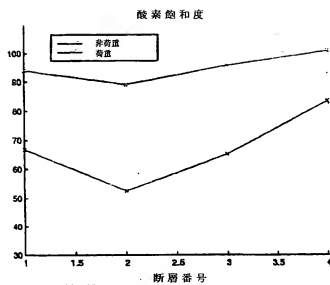


FIG. 32

【图33】



FIG. 33A

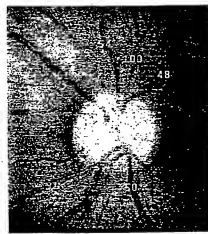
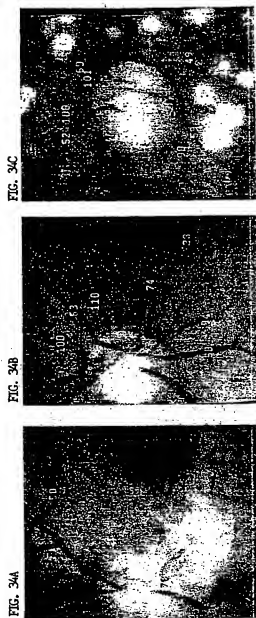


FIG. 33B

【図34】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IL00/00255

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61B 3/14 US CL : 35/206 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 35/206 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,539,517 A (CABIB ET AL.) 23 JULY 1996, ENTIRE DOCUMENT.	1-56
A	US 5,784,162 A (CABIB ET AL.) 21 JULY 1998, ENTIRE DOCUMENT.	1-56
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier documents published on or after the international filing date "L" documents which may have been disclosed in priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "X" documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "Y" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Z" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of one or more other cited documents; such combination being obvious to a person skilled in the art "A" documents member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 AUGUST 2000		Date of mailing of the international search report 30 AUG 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer GEORGE MANUEL Telephone No. (703) 305-2118

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)\*

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>G 0 1 N 21/35  
21/64

## 識別記号

F I

G 0 1 N 21/64

A 6 1 B 3/12

## テーマコード (参考)

F

Z

E

(81) 指定国

EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 アデル, ミカエル

イスラエル, 31900 ディクロン ヤー  
コヴ, イーガル アロン ストリート  
15

(72) 発明者 バックワルド, ロバート, エー.

イスラエル, 30095 ラマツ イシエ  
イ, ハダガン ストリート 22

(72) 発明者 ホルン, エリ

イスラエル, 26315 キリアツ モツキ  
ン, バラク ストリート 13/3

F ターム (参考) 2G043 AA03 BA16 DA02 EA01 FA01

FA06 HA09 JA02 JA04 JA05

JA08 KA01 KA02 KA03 LA03

NA01 NA05

2G059 AA06 BB12 EE02 EE07 EE10

EE12 EE13 FF01 HH01 HH02

HH03 JJ02 JJ05 JJ06 KK04

MM01 NN09